MASSON multimedia

Farmacología humana

3ª edición

Director:
JESÚS FLOREZ

Directores asociados:
JUAN ANTONIO ARMIJO
ÁFRICA MEDIAVILLA

Farmacología humana

OTRAS OBRAS DEL FONDO EDITORIAL

844580400 **Aiache:** Introducción al estudio del medicamento
844580530 **Bégaud:** Diccionario de farmacoepidemiología
844580288 **Belon:** Consejos en la farmacia
843452730 **Berkowitz:** Manual de farmacología en el embarazo (2.ª ed.)
843452963 **Condon:** Manual de terapéutica quirúrgica (4.ª ed.)
843110586 **Delbarre-Delbarre:** Manual de psicofarmacología
844580491 **Díez-Llambrich:** Medicamentos homeopáticos de acción puntual
843452901 **Feldman:** Fármacos en anestesia: mecanismos de acción
844580003 **Gean:** Guía farmacológica
843110291 **Ginestet-Peron-Magnan:** Manual de psicofarmacología
848227002 **Graef:** Manual de terapéutica pediátrica (5.ª ed.)
843110552 **Labaune:** Manual de farmacocinética
843452875 **Laporte:** Avances en terapéutica 15
844580079 **Laporte:** Avances en terapéutica 16
844580174 **Laporte:** Principios de epidemiología del medicamento (2.ª ed.)
844580294 **Le Hir:** Farmacia galénica
843110261 **Lechat:** Manual de farmacología y terapéutica
843451867 **Levine:** Farmacología: Acciones y reacciones medicamentosas
843110591 **Lobo:** Medicamentos: Política y economía
843451780 **Loew:** Diuréticos
843110257 **Luria:** Fundamentos de neurolingüística
844580565 **Mensa:** Guía de terapéutica antimicrobiana 1997 (7.ª ed.)
843110695 **Pham Huy:** Farmacología odontológica
843452483 **Reese:** Manual de antibióticos
844580066 **Rivlin:** Manual de terapéutica farmacológica en endocrinología reproductiva y esterilidad
843452699 **Simon-Stille:** Manual de terapéutica antimicrobiana
843451913 **Van Ness:** Manual de farmacoterapia gastrointestinal
848227013 **Washington:** Manual de terapéutica médica (9.ª ed.)
843110446 **Wepierre:** Manual de farmacología general y molecular

Farmacología humana

Director

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Directores asociados

Juan Antonio Armijo

Catedrático de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Jefe de Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

África Mediavilla

Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Médico Adjunto del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

3ª edición

MASSON, S.A.

Barcelona - Madrid - Paris - Milano - Asunción - Bogotá - Buenos Aires - Caracas - Lima - Lisboa - México - Montevideo
Rio de Janeiro - San Juan de Puerto Rico - Santiago de Chile

MASSON, S.A.
Ronda General Mitre, 149 - 08022 Barcelona

MASSON, S.A.
120, Bd. Saint-Germain - 75280 Paris Cedex 06

MASSON S.P.A.
Via F.lli Bressan, 2 - 20126 Milano

Advertencia: Los autores han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que las indicaciones y las dosis que figuran en el libro son las correctas y generalmente recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica en el momento de la publicación.

Sin embargo, queremos advertir a los lectores que deben consultar las recomendaciones y las informaciones que de forma periódica van proporcionando las autoridades sanitarias y los fabricantes de los productos, y que no podemos hacernos responsables de las consecuencias que pudieran derivarse de cualquier error del texto que haya podido pasar inadvertido.

Finalmente, cuando para el manejo o tratamiento de una determinada situación haya más de una opción admitida, las recomendaciones del libro representan exclusivamente las preferencias de los autores sin que ello indique que otras opciones no puedan ser igualmente eficaces y recomendables.

Primera edición 1987 Eunsa - Pamplona
Reimpresiones 1989, 1991
Segunda edición 1992
Reimpresiones 1994, 1996
Tercera edición 1997
Reimpresión 1998

Reservados todos los derechos.
No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación
o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento,
sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro,
sin el previo permiso escrito del editor.

© 1997. MASSON, S.A.
Ronda General Mitre, 149 - Barcelona (España)
ISBN: 84-458-0613-0
Depósito Legal: B. 26.855 - 1998
Ilustraciones: Toni Vidal
Composición y compaginación: Grafic-5, S.L. - Riera Blanca, 115 bis - Barcelona (1997)
Impresión: EDIM, S.C.C.L. - Badajoz, 145-147 - Barcelona (1998)
Printed in Spain

Colaboradores

José Antonio Amado
Profesor Titular de Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Médico Adjunto, Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Josep M. Arán
Investigador, Departamento de Genética Molecular,
Instituto de Investigación Oncológica,
Hospital Duran i Reynals,
L´Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Juan Antonio Armijo
Catedrático de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Jefe de Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

F. Javier Ayesta
Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

José Ramón Azanza
Profesor Adjunto de Farmacología,
Consultor, Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra,
Pamplona

Albert Badia
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Veterinaria, Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

José Manuel Baeyens
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Granada,
Granada

Josep Eladi Baños
Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

Fernando Barturen
Médico Adjunto,
Servicio de Anestesiología y Reanimación,
Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

Julio Benítez
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Psiquiatría,
Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura,
Badajoz

José N. Boada
Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna,
Jefe del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario de Canarias,
La Laguna, Tenerife

Jordi Camí
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud,
Universidad Pompeu Fabra,
Director del Instituto Municipal de Investigación Médica,
Barcelona

Julio Cortijo
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y de Odontología,
Universidad de Valencia, Valencia

María Ángeles de Cos
Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Médico Adjunto del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Carmen del Arco
Profesora Titular de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Joaquín del Río
Profesor Ordinario de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Navarra,
Pamplona

Eva Delpón
Profesora Titular de Farmacología,
Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense,
Madrid

Mara Dierssen
Investigadora, Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Santiago Echevarría
Profesor Asociado de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Juan Vicente Esplugues
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y de Odontología,
Universidad de Valencia, Valencia

Manuel Feria
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna,
La Laguna, Tenerife

Jesús Flórez
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Julio Freijanes
Profesor Asociado de Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Jefe de Sección, Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Francisco Javier Galiana
Catedrático de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz,
Jefe del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario de Puerto Real,
Cádiz

Luis Gandía
Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid

Antonio G. García
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Servicio de Farmacología Clínica e Instituto de Gerontología,
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Juan María García-Lobo
Profesor Titular de Microbiología,
Departamento de Biología Molecular,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Jesús A. García-Sevilla
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Biología,
Facultad de Ciencias, Universidad de las Islas Baleares,
Palma de Mallorca

Manuel Gil
Profesor Titular de Farmacología,
Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud,
Universidad de Cádiz, Cádiz

Antonio M. González
Investigador, Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Jesús González Macías
Catedrático de Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Jefe del Departamento de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Jesús Honorato
Profesor Agregado de Farmacología,
Director del Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra,
Pamplona

María A. Hurlé
Profesora Titular de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Patricio López Jaramillo
Profesor Principal,
Unidad de Metabolismo Mineral,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador,
Quito, Ecuador

J. Javier Meana
Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad del País Vasco, Leioa (Vizcaya)

África Mediavilla
Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Médico Adjunto del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Jesús Merino
Profesor Titular de Inmunología,
Departamento de Biología Molecular,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Pedro Michelena
Investigador, Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid

Jaime Monti
Catedrático de Farmacología y Terapéutica,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Montevideo,
Montevideo, Uruguay

Esteban Morcillo
Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y de Odontología,
Universidad de Valencia, Valencia

Julio Pascual
Profesor Asociado de Medicina,
Médico Adjunto del Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Ángel Pazos
Catedrático de Farmacología,
Director, Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Belén Sádaba
Colaboradora Clínica,
Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra,
Pamplona

Carmen Sedano
Médico Adjunto del Servicio de Hematología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Juan Tamargo
Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense,
Director del Instituto de Farmacología y Toxicología,
C.S.I.C., Madrid

Carmen Valenzuela
Colaboradora Científica, C.S.I.C.,
Instituto de Farmacología y Toxicología,
Universidad Complutense, Madrid

A nuestros maestros
A nuestros discípulos
A nuestros colegas

Al planificar una nueva edición de *Farmacología humana,* quisiera destacar las tres características principales que hemos deseado mantener como pilares esenciales de nuestro trabajo: la fidelidad en su concepción, la renovación de su contenido y el avance en su marco expositivo.

Entre la tendencia a la ampliación enciclopédica y erudita con acumulación heterogénea de datos, a veces contradictorios, y la de reducir el contenido a los límites de un manual apto para memorizar la preparación de unos exámenes, hemos preferido mantenernos fieles a nuestra línea explicativa: dar cuenta lógica y razonable de cómo y por qué actúa cada medicamento ante lectores que se mueven y se moverán en un entorno cada vez más molecular y genético, y ante profesionales que necesitan sentir la seguridad de su propio conocimiento a la hora de utilizar el medicamento en un paciente concreto. Esto ha implicado renovar el contenido con esmero y en profundidad. Pero nada satisface más a un profesor, obligado por naturaleza a ser testigo de la renovación de las ideas, que tener la oportunidad de exponerlas ante una audiencia cuyas caras desconoce, pero con cuyas mentes entabla una misteriosa y cordial relación.

Esto se ha traducido, por una parte, en la incorporación en cada capítulo de nuevos conceptos moleculares, los mínimos indispensables para entender las mismas realidades de siempre aunque con una visión cada vez más cabal y acorde con el conocimiento moderno, y por la otra, en la ampliación de su vertiente terapéutica, aquella que justifica por encima de todo la realidad de la existencia del medicamento. Reiteramos, para que nadie se llame a engaño, que éste no es un libro de terapéutica, ni menos un formulario de guías y de recetas para prescribir una receta. Deseamos, eso sí, que el texto sirva para fomentar una buena terapéutica, es decir, razonada, inteligente y crítica; por este motivo, hemos ampliado en muchos y decisivos capítulos la explicación de las líneas maestras de la utilización de los medicamentos con el apoyo de sus tres pilares fundamentales: el conocimiento de la realidad fisiopatológica de la enfermedad con la que se inicia el capítulo, el de los datos farmacodinámicos, farmacocinéticos y yatrogénicos que se exponen a lo largo de él y, cuando ha sido posible, el testimonio de los estudios epidemiológicos y de metaanálisis.

Coherentes con lo expresado, hemos querido avanzar mediante una serie de iniciativas: incorporar nuevos autores que saben farmacología y practican terapéutica; ampliar la sección de farmacología general, tanto en su vertiente fundamental como clínica, como apoyo para abordar esta última disciplina que se va incorporando crecientemente a los planes de estudio; aumentar la temática mediante la exposición de nuevos capítulos dedicados a la terapia génica y la terapéutica dermatológica, incorporar los nuevos medicamentos que tanto los métodos tradicionales como los biológico-moleculares van aportando a nuestras posibilidades de acción terapéutica; enriquecer la exposición gráfica, en fondo y forma, para ayudar a comprender mejor las acciones de los fármacos.

Además, esta nueva edición lleva a cabo un intento de discernimiento entre aspectos expositivos fundamentales y complementarios mediante la introducción de cambios en la tipografía. Somos conscientes de la carga subjetiva que existe en este tipo de distinciones. Para nosotros, en el ámbito de la docencia pre y posgraduada es el profesor o tutor quien mejor realiza y propone esta distinción, y a él apelamos para que nos ayude a realizarla ante su alumno. Y en el ámbito del ejercicio profesional, cada médico o farmacéutico pondrá a cada concepto el tipo de letra que le corresponda dentro de su rango de intereses. Tome, pues, el lector estas diferencias tipográficas como meras sugerencias; o quizá, como señales que marquen el reposo en la lectura y el estudio; o, incluso, como estímulos seductores para adentrarse un poco más en el fascinante mundo del conocimiento.

No resulta fácil expresar con precisión nuestro grado de reconocimiento hacia los numerosos autores de capítulos, quienes han mostrado una disponibilidad permanente y una presta disposición a aceptar cambios y sugerencias. La riqueza que esta obra pueda contener, en ellos se asienta. Una vez más, agradecemos el trabajo de todo el equipo de la Editorial MASSON y nos enorgullecemos de pertenecer a su elenco editorial. Sólo nosotros sabemos el esfuerzo que han realizado y la paciencia que han tenido para plasmar, con la calidad que les caracteriza, los deseos de mantener nuestros compromisos de fidelidad, renovación y avance en la docencia de la farmacología.

Santander, verano 1997

JESÚS FLÓREZ

Índice de capítulos

1. La Farmacología: concepto y objetivos 1
J. Flórez

SECCIÓN I. PRINCIPIOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

2. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor 7
A. Pazos
3. Acciones de los fármacos II. Mecanismos moleculares 17
J. Flórez
4. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos 47
J. A. Armijo
5. Metabolismo de los fármacos 73
C. del Arco
6. Pautas de administración de los fármacos .. 87
J. A. Armijo
7. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos 107
J. A. Armijo y *J. Benítez*
8. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos 131
J. A. Armijo
9. Reacciones adversas a los medicamentos .. 155
M. A. de Cos y *J. Flórez*
10. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas 165
M. A. de Cos
11. Farmacología clínica: objetivos y metodología 177
J. A. Armijo

SECCIÓN II. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y PERIFÉRICO

12. Farmacología general del sistema nervioso autónomo 205
J. Flórez
13. Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos 213
A. M. González y *J. Flórez*
14. Fármacos antagonistas muscarínicos 229
J. Flórez y *A. M. González*
15. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos 235
J. J. Meana y *A. García-Sevilla*
16. Fármacos que modifican la actividad simpática 261
J. A. García-Sevilla y *F. Barturen*
17. Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares 277
A. Badia y *J. E. Baños*
18. Anestésicos locales 295
M. A. Hurlé

SECCIÓN III. MEDIADORES CELULARES, INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

19. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña ... 305
A. Pazos
20. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas 327
J. V. Esplugues y *P. López-Jaramillo*
21. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos 343
E. Morcillo y *J. Cortijo*
22. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos ... 355
M. Feria
23. Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores 389
M. A. de Cos y *J. Merino*

SECCIÓN IV. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

24. Neurotransmisión en el sistema nervioso central 409
J. Flórez y *A. Pazos*
25. Fármacos analgésicos opioides 435
J. Flórez

26. Fármacos ansiolíticos y sedantes 453
M. A. Hurlé
27. Fármacos hipnóticos 469
J. Monti
28. Fármacos anestésicos generales 477
M. A. Hurlé
29. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos 489
J. A. Armijo
30. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos 513
A. Pazos y *J. Pascual*
31. Fármacos antipsicóticos neurolépticos 533
J. Flórez
32. Fármacos antidepresivos y antimaníacos ... 549
J. del Río
33. Farmacodependencias 565
J. Camí y *F. J. Ayesta*
34. Fármacos nootropos y neuroprotectores. Farmacología de las conductas anormales . 593
J. Flórez y *M. Dierssen*

SECCIÓN V. APARATO CIRCULATORIO

35. Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos . 609
J. Tamargo y *E. Delpón*
36. Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, ß-bloqueantes y diuréticos 627
J. Tamargo y *E. Delpón*
37. Fármacos antagonistas del calcio 637
A. G. García, P. Michelena y *L. Gandía*
38. Fármacos antiarrítmicos 649
J. Tamargo y *C. Valenzuela*
39. Fármacos antihipertensores 671
J. Galiana y *M. Gil*
40. Fármacos antianginosos 685
J. M. Baeyens
41. Farmacología de la insuficiencia vascular .. 697
J. Flórez

SECCIÓN VI. APARATO RESPIRATORIO

42. Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores 705
M. A. Hurlé
43. Fármacos antitusígenos, mucolíticos, surfactante pulmonar y estimulantes de la respiración..... 721
J. Flórez

SECCIÓN VII. APARATO DIGESTIVO

44. Farmacología de la motilidad del aparato digestivo 733
J. Flórez y *J. V. Esplugues*
45. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva 757
J. V. Esplugues y *J. Flórez*

SECCIÓN VIII. MEDIO INTERNO

46. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis 787
J. Flórez y *M. C. Sedano*
47. Fármacos diuréticos 815
J. Flórez y *J. A. Armijo*
48. Expansores plasmáticos. Nutrición artificial 831
J. A. Amado y *J. Flórez*

SECCIÓN IX. HORMONAS, METABOLISMO Y VITAMINAS

49. Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas 845
J. A. Amado y *J. Flórez*
50. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales ... 867
J. A. Amado y *J. Flórez*
51. Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos. Farmacología uterina 891
J. Flórez
52. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos 901
J. Flórez y *J. A. Amado*
53. Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos 917
J. A. Amado y *J. Flórez*
54. Insulina e hipoglucemiantes orales. Glucagón 927
J. Freijanes y *J. Flórez*
55. Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad 945
J. Flórez y *J. Freijanes*
56. Fármacos hipouricemiantes y antigotosos . 963
J. Flórez
57. Farmacología del calcio y del fósforo, y de su regulación 969
J. González Macías y *J. Flórez*
58. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético 981
J. Flórez
59. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles 991
J. Flórez
60. Metales: toxicología y antídotos 1007
J. Flórez

SECCIÓN X. CRECIMIENTO NEOPLÁSICO

61. Quimioterapia antineoplásica I. Bases fundamentales. Antimetabolitos, fijadores a la tubulina, inhibidores de topoisomerasas 1019
J. Flórez

62. Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios ... 1039
J. Flórez

SECCIÓN XI. ENFERMEDADES INFECCIOSAS

63. Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos 1061
A. Mediavilla, J. Flórez y *J. M. García-Lobo*
64. Antibióticos ß-lactámicos 1085
A. Mediavilla y *J. M. García-Lobo*
65. Antibióticos aminoglucósidos y glucopéptidos 1107
A. Mediavilla
66. Antibióticos macrólidos 1123
A. Mediavilla
67. Tetraciclinas, cloranfenicol y otros antibióticos 1131
J. R. Azanza, J. Honorato y *A. Mediavilla*
68. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína 1145
J. R. Azanza, B. Sábada y *A. Mediavilla*
69. Farmacología de las infecciones por micobacterias 1159
J. Flórez, A. Mediavilla y *J. M. García-Lobo*
70. Fármacos antifúngicos 1173
A. Mediavilla y *J. Flórez*
71. Fármacos antivíricos 1187
S. Echevarría y *A. Mediavilla*
72. Antisépticos generales y locales 1213
J. Flórez
73. Fármacos antiparasitarios I. Protozoos 1221
J. Flórez
74. Fármacos antiparasitarios II. Helmintos y artrópodos 1239
J. Flórez

SECCIÓN XII. MISCELÁNEA

75. Farmacología dermatológica 1251
J. N. Boada
76. Terapia génica 1273
J. M. Arán

1

La Farmacología: concepto y objetivos

J. Flórez

1. Concepto de la Farmacología

La Farmacología es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos. **Fármaco** es, en sentido amplio, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo. En sentido más restringido, y en el que se considerará en esta obra, es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

Si se atiende a la terminología oficiosa de la legislación española, fármaco o sustancia medicinal es toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento; es decir, un fármaco es el principio activo del medicamento. **Medicamento** es la sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a ser utilizadas en personas o animales, que tenga propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas, es decir, el medicamento es el principio activo (o el conjunto de ellos) elaborado por la técnica farmacéutica para su uso medicinal. **Especialidad farmacéutica** es el medicamento de composición e información definidas, y de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, es decir, el envasado o el preparado concreto que se adquiere en la farmacia.

Así entendida la Farmacología, su espectro abarca todos los aspectos relacionados con la acción del fármaco: el origen, la síntesis, la preparación, las propiedades, las acciones desde el nivel molecular hasta el organismo completo, su manera de situarse y moverse en el organismo, las formas de administración, las indicaciones terapéuticas y las acciones tóxicas. Se convierte, pues, en un campo multidisciplinario que admite desde el biólogo molecular hasta el médico terapeuta.

En el contexto de la formación del estudiante y del profesional, la Farmacología ofrece la posibilidad de conocer las acciones y las propiedades de los fármacos de manera que puedan ser prescritos y aplicados a los enfermos con rigor, con la máxima seguridad y en óptimas condiciones. Los niveles de conocimiento pueden ser variados en función de las aptitudes y exigencias de cada persona y de cada profesión relacionada con la terapéutica farmacológica. Pero, dados los notorios avances en el conocimiento de los mecanismos por los cuales los fármacos interactúan con las moléculas de las células, la Farmacología ofrece una particular oportunidad para profundizar en el conocimiento de la biología y de la fisiología, de la patología y de la toxicología.

2. Objetivos de la Farmacología

El objetivo primordial de la Farmacología es beneficiar al paciente y hacerlo de un modo tan racional y estricto como el que suele seguirse para llegar a un buen diagnóstico. Eso sólo se consigue si previamente existe un profundo conocimiento de qué hacen los fármacos, cómo lo hacen en la situación patológica concreta del paciente, y qué problemas pueden plantear. Para ello es preciso programar la acción terapéutica con el mismo esfuerzo que se aplica para desarrollar el proceso diagnóstico. El desarrollo de la química, la fisiología, la bioquímica y la tecnología analítica ha permitido aislar productos enormemente activos de las fuentes naturales y, sobre todo, diseñar y sintetizar nuevos compuestos, analizar sus acciones y efectos a todos los niveles posibles de organización de la sustancia viva y conocer los procesos que siguen a su paso por el organismo. Esto ha significado una explosión en la producción de fármacos con gran actividad terapéutica, un cúmulo de información no siempre bien asimilable y, sobre todo, unas posibilidades de aplicación rigurosa, objetiva e individualizada a las características de cada paciente.

La enorme actividad biológica de los fármacos entraña un riesgo ineludible: el de la toxicidad. No hay fármaco que no la posea en mayor o menor grado. De ahí que todo acto terapéutico implique siempre un acto de decisión, mediante el cual se valore la relación entre el beneficio y el riesgo que el fármaco acarree, no de un modo impersonal y teórico sino en función de las características y condiciones de cada paciente.

Aceptado el carácter pluridisciplinario de la ciencia farmacológica, cabe dividirla, por razones más de estrategia que de concepto, en las siguientes grandes áreas:

a) El fármaco en sí mismo considerado comprende las disciplinas de la farmacoquímica, la farmacotecnia, la farmacognosia, la galénica y la etnofarmacología.

b) El fármaco en su interacción con los organismos comprende las disciplinas de la farmacodinamia, la farmacocinética, la farmacogenética, la farmacometría y la cronofarmacología.

c) El fármaco en sus aplicaciones terapéuticas y consecuencias yatrógenas comprende la farmacología clínica, la terapéutica y la farmacotoxia. La toxicología, como se ha desarrollado en la actualidad, rebasa los límites de la ciencia farmacológica, aunque mantiene con ella estrechas relaciones.

No se pretende definir y analizar cada una de las disciplinas enumeradas, aunque es evidente la estrecha relación que existe entre las disciplinas de un área y las de otra; no se entiende, por ejemplo, la galénica sin considerar aspectos de farmacocinética o de farmacología clínica, etc. Si acaso, conviene insistir en que la gloria y la servidumbre de la ciencia farmacológica estriban, como ninguna otra, en una situación de cruce o de frontera entre múltiples ciencias básicas y las ciencias clínicas. No cabe hablar de fármaco sin hablar de función biológica, normal o patológica; como no cabe referirse a medicamento sin referirse a enfermedad.

A los efectos de la presente obra, pensada y elaborada para que los profesionales de diverso origen comprendan y aborden la utilización de los medicamentos en los pacientes con rigor, se destacarán sólo los conceptos que forman la trama constitutiva y vertebral de la explicación de los distintos grupos farmacológicos.

La **farmacodinamia** estudia las acciones y los efectos de los fármacos. Según sea el nivel al que se estudien, se puede subdividir, un tanto artificiosamente, en diversos títulos: farmacología fisiológica, bioquímica molecular, etc. El objetivo último es el conocer la interacción del fármaco a nivel molecular; pero no menos importante es conocer las consecuencias de dicha interacción en las células y los sistemas, y en los grandes procesos de regulación. El análisis de la cuantificación de acciones y efectos farmacológicos en relación con la cantidad de fármaco que se aplique, tanto *in vitro* como *in vivo,* suele denominarse **farmacometría**.

La **farmacocinética** estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. Ello requiere el análisis de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos en los líquidos orgánicos. El movimiento de los fármacos está sometido a leyes formulables por modelos matemáticos. Su conocimiento proporciona importante información para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco. Cuando las leyes se aplican a un individuo determinado, se realiza la farmacocinética clínica.

La **farmacología terapéutica** estudia la aplicación de los fármacos en el ser humano con la finalidad de curar o de alterar voluntariamente una función normal. Correlaciona la farmacodinamia con la fisiopatología, tiene en cuenta los principios de la farmacocinética y valora el índice beneficio/riesgo. A su vez puede distinguirse la *farmacología clínica,* disciplina que analiza las propiedades y el comportamiento de los fármacos cuando son aplicados a un ser humano concreto, sano o enfermo, de la *terapéutica* que establece las pautas de tratamiento racional que deben seguirse en los diversos procesos patológicos.

La **toxicología** estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición. Dada la amplia definición de fármaco, la toxicología abarca toda la ciencia relacionada con los efectos nocivos de cualquier producto químico. Su importancia en el mundo actual es evidente por la agobiante difusión de compuestos químicos en productos agrícolas, industriales, atmósfera, etc., y por la nocividad inmediata o diferida de muchos de ellos. Desde el punto de vista del medicamento propiamente dicho, la toxicología se contempla como *patología yatrógena* que estudia las reacciones adversas y las enfermedades producidas por los medicamentos, tanto si se emplean con fines estrictamente terapéuticos como con fines suicidas.

Términos como *farmacología comparada, cronofarmacología, etnofarmacología,* etc., tratan simplemente de destacar aspectos particulares de la ciencia farmacológica.

3. El proceso terapéutico

Para que el acto terapéutico cubra las condiciones de racionalidad que se le deben exigir en la época actual, es preciso que toda decisión prescriptiva sea el resultado de una elaboración en que se sepa responder a las siguientes preguntas:

a) ¿Penetra bien el fármaco en el paciente? Para ello se deben tener en cuenta las propiedades farmacéuticas del fármaco (fórmula y vía de administración) y la capacidad del enfermo para cumplir las órdenes prescriptivas.

b) ¿Llega el fármaco bien a su sitio de acción? Esta pregunta está relacionada con la vertiente farmacocinética y sólo tiene buena respuesta si se conocen las características de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. Pero, además de conocerlas de modo general, a veces es necesario analizarlas en el enfermo particular, ya que determinados fallos terapéuticos no se deben a que el fármaco sea inadecuado, sino a que, en virtud de determinadas características del paciente o del fármaco, no se consiguen las concentraciones suficientes y durante el tiempo necesario para que pueda ejercer su acción terapéutica.

c) ¿Produce el fármaco el efecto farmacológico previsto? Hace referencia a las propiedades farmacodinámicas del fármaco. La respuesta adecuada a esta pregunta

implica conocer bien las acciones y los efectos de los fármacos, pero ello no basta, porque existen circunstancias patológicas que alteran la respuesta a los fármacos. Por consiguiente, es preciso conocer también la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos por los que la propia enfermedad puede cambiar la acción del fármaco.

d) El efecto farmacológico ¿se traduce en un efecto terapéutico o en un efecto tóxico? No siempre es posible responder adecuadamente a esta elemental pregunta, a veces porque se desconocen todavía las acciones fundamentales de algunos fármacos cuya eficacia es todavía producto del empirismo, en otras ocasiones porque se duda que un claro efecto farmacológico sea realmente útil, es decir, terapéuticamente relevante. El hecho de que un fármaco no ataque el proceso causal de una enfermedad no implica que deba ser minusvalorado; en innumerables circunstancias, la acción sobre un síntoma se traduce en una acción terapéutica de primera magnitud. De hecho, pocos son los fármacos que suprimen primariamente una desviación patológica.

Es evidente que, a la vista del número creciente de fármacos activos, de los datos cada vez más numerosos sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y de sus peligros tóxicos, resulta cada vez más difícil reunir, valorar y retener toda la información, para establecer una decisión terapéutica correcta. Éste es el motivo de que, al igual que ocurre en el proceso diagnóstico en que se utiliza abundantemente la colaboración de expertos en determinadas técnicas, vaya imponiéndose la realidad de que también en el acto terapéutico han de colaborar los expertos en fármacos, siempre que sean conscientes de su propia área de especialización y de sus limitaciones.

4. El medicamento como bien social

En el entorno social actual, el medicamento se ha convertido en un elemento que ejerce un impacto muy peculiar. Muchas de las expectativas que se crean a lo largo de la interacción médico-enfermo, se resuelven o transfieren hacia el medicamento, que aparece así mitificado. Incluso cuando el médico sabe que no hay remedio, recurre al medicamento-placebo al igual que en otras épocas se recurría a signos, sortilegios y conjuros. La confianza de la sociedad en el medicamento es, a todas luces, exagerada e injustificada.

El propio médico, aplastado algunas veces por una estructura sanitaria antihumana, coaccionado por una demanda de salud a toda costa y carente muchas veces del sosiego necesario para recabar y dar una información veraz e independiente, trata de escapar por el camino fácil de la prescripción. Todo ello sirve sólo para incrementar el consumo de medicamentos a niveles poco justificados.

El medicamento, además, posee un perfil económico insoslayable que lo introduce en el mundo de la oferta y la demanda. Las empresas farmacéuticas del mundo occidental son centros cuya capacidad científica e innovadora los ha constituido en motores indispensables del progreso sanitario de la humanidad. Alertas siempre al desarrollo científico y tecnológico que les toca vivir, han apostado en los últimos años de manera irreversible por los avances que reporta la ciencia molecular. Y, de forma paralela al progreso en el descubrimiento de las bases genéticas de la enfermedad, se adentran en el intrincado universo de la terapia génica, como podrá apreciar el lector al final de esta obra.

Pero, al mismo tiempo, la industria farmacéutica corre el riesgo de caer en el juego de las presiones y los beneficios a toda costa y de fomentar un consumo innecesario de fármacos. Precisamente porque el medicamento no debe ser una mercancía más de consumo sino un producto capaz de beneficiar y de lesionar, por ello su mundo debe ser estrictamente regulado por la sociedad a lo largo de sus diversas fases de producción, elaboración y utilización. Tanto mejor moneda será cuanto mejor —no necesariamente más— se regule su recto tráfico. De ahí la necesidad de controlar el producto; no sólo antes de salir al mercado a través de los ensayos clínicos en sus diversas fases, sino una vez que su uso ha sido ya aprobado. Estas exigencias ineludibles han promovido el desarrollo de nuevas formas de estudiar y analizar no sólo las acciones de los fármacos en sí mismos considerados, sino en su relación con la sociedad a la que pretenden servir. Así es como nace la **farmacoepidemiología**, que estudia tanto las consecuencias beneficiosas como las perjudiciales que los fármacos reportan directa o indirectamente a grupos poblacionales amplios, sean homogéneos o heterogéneos. En este sentido, los estudios multicéntricos cada vez más generalizados, realizados por decenas de profesionales repartidos por todo el mundo, obligados a unificar sus criterios diagnósticos y terapéuticos en un objetivo común, están consiguiendo resultados de profundo impacto que revelan datos de gran alcance sobre la eficacia real o pretendida de los fármacos, tanto en relación con la morbilidad de una determinada enfermedad como de su mortalidad. Al conseguir números elevados de pacientes en cada estudio, su tratamiento estadístico logra obtener en relativamente poco tiempo unas conclusiones que ofrecen líneas seguras de conducta.

La inevitable cara económica del medicamento ha forzado el desarrollo de una nueva disciplina: la **farmacoeconomía**. Estudia el costo del medicamento no sólo considerado en sí mismo sino también en relación con el costo que representa la enfermedad (hospitalización, atención al paciente y baja laboral), y con el costo que ha supuesto desarrollar, elaborar y promocionar el fármaco. Las inevitables consecuencias serán comparar costes y tomar decisiones. En esta «aldea mundial» en que lo económico protagoniza casi monstruosamente el acontecer diario de sus pueblos, no podían quedar marginados estos análisis. Lo que cabe pedir es que el sentido humano de la terapéutica no quede asfixiado por el rigor de los números. En este sentido, las políticas dirigidas a resguardar la exis-

tencia de «medicamentos huérfanos» en todos los países y a asegurar la disponibilidad de «medicamentos esenciales» para países con bajo índice de desarrollo constituyen signos inequívocos de primacía del sentido humano.

5. Una última aclaración

Al final de esta enumeración un tanto atosigante —a pesar de incompleta— sobre el discurrir de la ciencia y de la conducta relacionadas con el fármaco, fruto de las inquietudes y curiosidades que ha ido despertando en la sociedad, no se debe perder de vista que la razón fundamental de la administración de un fármaco nace en el seno de una relación concreta, peculiar y no pocas veces misteriosa: la de un ser humano que sufre y la de otro que intenta poner lo mejor de su conocimiento para aliviar o suprimir ese sufrimiento. La prescripción de un medicamento es una pieza —importante, probablemente, pero sólo una pieza— del complejo y humano acto terapéutico.

Al subrayar este aspecto no se deslegitima el conocimiento científico, ni la visión epidemiológica, ni la constatación de su repercusión económica; pero se destaca que, por encima de todo, prima la acogida que el terapeuta presta al ser humano que sufre, al que trata de aliviar, entre otros medios, con unos productos que llamamos fármacos. Éstos jamás sustituyen, aunque creemos con seguridad que a menudo ayudan, a la influencia beneficiosa y terapéutica que reporta la cálida relación humana.

2

Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor

A. Pazos

I. RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

1. Definición y funciones

Cuando se define un fármaco como una sustancia capaz de modificar la actividad celular, se está afirmando que el fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidos por la célula hasta entonces, sino que se limita a estimular o a inhibir los procesos propios de la célula.

Para ello, el fármaco primero debe asociarse a moléculas celulares con las cuales, y en razón de sus respectivas estructuras moleculares, pueda generar enlaces de unión que casi siempre son reversibles. Si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en la molécula aceptora, puede hacerse irreversible.

Teóricamente, existen en los diversos órganos subcelulares innumerables moléculas con radicales capaces de asociarse al fármaco y formar un complejo. Con toda probabilidad, muchas de estas asociaciones no originan respuesta celular alguna: porque la molécula celular aceptora no es modificada por la molécula farmacológica en una forma que pueda repercutir sobre el resto de la célula o bien porque la función de la molécula aceptora del fármaco no es suficientemente importante para operar un cambio objetivable en la vida celular. Son sitios de *fijación inespecífica.*

Pero el fármaco se une también a otro tipo de moléculas que, una vez modificadas por él, originan cambios fundamentales en la actividad de la célula (equilibrio iónico, fenómenos de carácter metabólico, etc.) ya sea en el sentido de estimulación o en el de inhibición. Las diversas acciones de los fármacos se producen por estas modificaciones celulares. Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación constante y específica en la función celular, se denominan **receptores farmacológicos**.

Entre las moléculas celulares con potencial capacidad de comportarse como receptores farmacológicos se encuentran, lógicamente, aquéllas dotadas en particular para mediar la comunicación intercelular, es decir, los receptores que reciben la influencia de sustancias endógenas, como los neurotransmisores y cotransmisores, los neuromoduladores, las hormonas y otros mediadores endógenos que, liberados por una célula, tienen capacidad de influir sobre la actividad de otra. Todas estas sustancias codifican la señal que han de transmitir a través de su receptor.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular. Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden desencadenar destacan:

a) Modificaciones de los movimientos de iones y, como consecuencia, de los potenciales bioeléctricos, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

b) Cambios en la actividad de múltiples enzimas, cuando el receptor está conectado a estructuras membranosas o intercelulares capaces de mediar reacciones químicas, como fosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítidos, etc.

c) Modificaciones en la producción y/o la estructura de diversas proteínas, en el caso de receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteicas.

La generación de la respuesta de un fármaco debida a la activación de su receptor requiere la puesta en marcha de un mecanismo efector que suele originar, como ya se ha señalado, un cambio en el flujo de un ion o en el nivel de un «segundo mensajero» químico. El receptor presenta, por lo tanto, dos funciones fundamentales: unir al ligando específico y promover la respuesta efectora. Las consecuencias moleculares de las interacciones con los receptores más importantes se analizarán en el capítulo 3.

La mayoría de los fármacos actúan mediante la unión a receptores específicos que poseen estas características y comparten las propiedades que se describen a continuación. Sin embargo, existen fármacos cuyos efectos se producen en virtud de su interacción con elementos intracelulares y extracelulares difíciles de considerar re-

ceptores en sentido estricto, pero que se comportan como elementos diana de fármacos. Dentro de este grupo se incluyen: *a)* los fármacos que actúan inhibiendo la actividad de diversas enzimas (p. ej., la ATPasa Na^+/K^+-dependiente o la monoaminooxidasa); *b)* los quelantes, que fijan diversos cationes; *c)* los fármacos que son análogos estructurales de sustancias endógenas y que actúan como falsos sustratos de enzimas (p. ej., los análogos de bases púricas y pirimidínicas, con actividad antineoplásica), y *d)* los que interfieren en la actividad de los transportadores ligados a los sistemas de recaptación de los neurotransmisores.

2. Interacción entre el fármaco (ligando) y su receptor

2.1. Mecanismo de la interacción

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la *afinidad* elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando haya una concentración muy pequeña de fármaco, y la *especificidad,* gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aun cuando sean parecidas.

La *especificidad* con que un fármaco o ligando se une a su receptor permite analizar las características de su fijación mediante técnicas de marcaje radiactivo del ligando. De este modo se consigue detectar su localización en tejidos, células y estructuras subcelulares, cuantificar su densidad, precisar la afinidad entre fármaco y receptor, intentar su aislamiento, purificación y cristalización y analizar su estructura.

La *afinidad* se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. Excepcionalmente se pueden formar enlaces covalentes que son los más firmes y que suelen originar interacciones irreversibles. En general, la fijación de un fármaco A a su receptor es de carácter reversible, por lo que puede aplicarse la fórmula:

$$A + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} AR$$

donde A = moléculas de fármaco, R = número de receptores libres, AR = complejo fármaco-receptor o número de receptores ocupados, y k_1 y k_2 son las respectivas constantes de la velocidad de formación y desintegración del complejo. En equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales:

$$[A] \cdot [R] \cdot k_1 = [AR] \cdot k_2, \text{ por lo que:}$$

$$\frac{[A] \cdot [R]}{[AR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D \qquad \textbf{[1]}$$

K_D es la constante de disociación en equilibrio y su inversa es la constante de asociación en equilibrio (K_A); cuando la mitad de los receptores están unidos al fármaco, es decir, cuando [R] = [AR],

$$K_D = [A]$$

Puesto que el número total de receptores $[R_t] = [R] + [AR]$, sustituyendo en **[1]** tendremos:

$$[A]\,[R_t] - [A]\,[AR] = K_D \cdot [AR], \text{ y}$$

$$[A]\,[R_t] = [AR]\,\left[[A] + K_D\right];$$

por lo tanto,

$$\frac{[AR]}{[R_t]} = \frac{[A]}{[A] + K_D}, \qquad \textbf{[2]}$$

o bien

$$[AR] = \frac{[R_t]\,[A]}{[A] + K_D} \qquad \textbf{[3]}$$

Cuando $[A] = K_D$, entonces

$$[AR] = \frac{[R_t]}{2},$$

es decir, la concentración de fármaco necesaria para fijarse a la mitad de los receptores es igual a la constante de disociación. Como su inversa es la afinidad, cuanto menor sea esta concentración, mayor será la afinidad de fijación. La afinidad de un fármaco por su receptor tiene que ser alta, con valores acordes con los rangos de concentración alcanzados por ese fármaco en los tejidos. La velocidad de asociación es sensible a la temperatura: a temperaturas bajas la velocidad desciende notablemente.

2.2. Representación gráfica

Las características de la fijación de un fármaco a sus receptores se estudian mediante cuantificación del número de moléculas marcadas y dotadas de actividad específica que se fijan a un tejido. Ello permite analizar la afinidad del fármaco por sus receptores y precisar el número de receptores. En efecto, si a la concentración de fármaco fijado [AR] se la denomina B, a la concentración total de receptores [AR] + [R] se la designa $B_{máx}$ y a la concentración de A libre (no unido a receptores) se la denomina F, de acuerdo con la ecuación **[3]:**

$$[B] = \frac{B_{máx}\,[F]}{K_D + [F]} \qquad \textbf{[4]}$$

Esta ecuación origina una hipérbola rectangular cuando el eje de ordenadas es el fármaco fijado y el de

abscisas, el fármaco libre (fig. 2-1 A). Para hallar más fácilmente la constante de disociación y el número de receptores se recurre a la *representación de Scatchard,* que es una línea recta obtenida por una sencilla transformación de la ecuación **[4]**:

$$\frac{[B]}{[F]} = \frac{-[B]}{K_D} + \frac{B_{máx}}{K_D} \qquad \textbf{[5]}$$

Si la ordenada es $\frac{B}{F}$ y la abscisa es B (fig. 2-1 B), la pendiente es el negativo de la afinidad $\left(-\frac{1}{K_D}\right)$ y la abscisa en el origen, o intersección de la recta con el eje X, expresa el número total de receptores $B_{máx}$.

Al poder analizar la afinidad entre fármaco y receptor, y cuantificar el número de receptores disponibles, el método permite observar las modificaciones que, fisiológica o patológicamente, pueden sobrevenir sobre ambos parámetros.

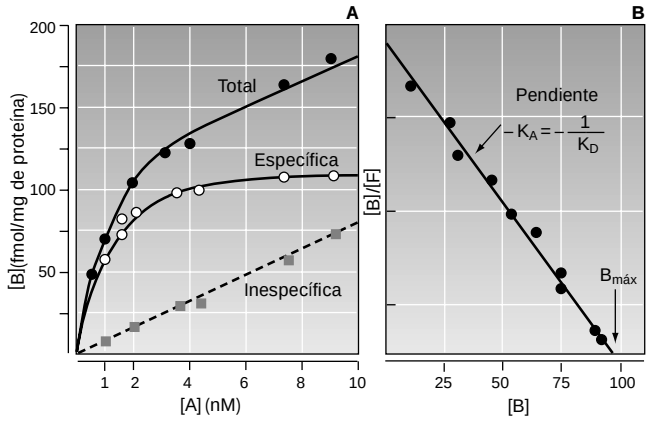


Fig. 2-1. Curvas de fijación de un radioligando a su receptor. A) Saturación de la fijación de un ^{3}H-ligando A en un tejido. El tejido es incubado con el ligando a concentraciones crecientes, estando A solo (fijación total) o con una concentración elevada de otro ligando no radiactivo (fijación inespecífica, no saturable). La fijación específica o saturable resulta de la diferencia entre ambos valores: total menos inespecífica. B: fármaco unido a receptor. B) Representación de Scatchard de la fijación específica, según los datos obtenidos en A. F: fármaco libre.

En ocasiones, la unión entre A y R no sigue la ley de acción de masas, dando lugar a una representación de Scatchard curvilínea (fig. 2-2). Las causas más frecuentes de este fenómeno son: *a)* la existencia de más de un sitio de fijación en la población marcada, con valores de afinidad diferentes, y *b)* interacciones de tipo cooperativo: la fijación de cada molécula del radioligando afecta la fijación de las sucesivas moléculas, bien de forma favorecedora (cooperatividad positiva, curva hacia arriba) o perturbadora (cooperatividad negativa, curva hacia abajo). Existe una transformación matemática que permite la identificación de estos fenómenos: el análisis de Hill. Este análisis se basa en la ecuación:

$$\log \frac{B}{B_{máx} - B} = n_H \log F - n_H \log K_D \qquad \textbf{[6]}$$

en la que n_H es el coeficiente de Hill. Si el sistema sigue la ley de acción de masas, este coeficiente debe ser próximo a la unidad. Valores de n_H inferiores a la unidad indican la existencia de más de un sitio de unión o bien la de cooperatividad negativa.

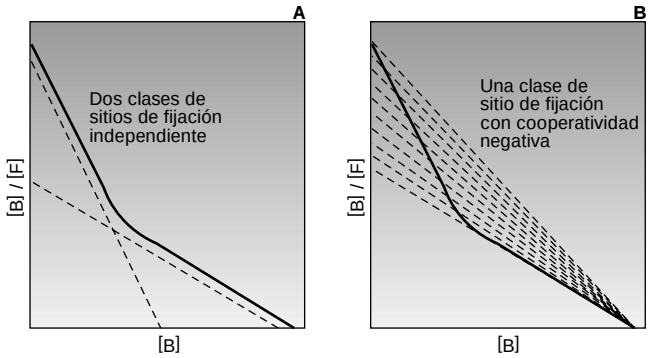


Fig. 2-2. Representaciones de Scatchard curvilíneas. A) La curvatura se debe a la existencia de dos clases de sitios de fijación independientes entre sí. B) La interacción se produce con una clase de sitios que interactúan entre sí en la forma de cooperación negativa.

2.3. Curvas de competición

El método de fijación de radioligandos permite también analizar el fenómeno de competencia que se establece entre dos fármacos que poseen afinidad por un mismo receptor. Si uno de los fármacos (A) presenta una alta afinidad conocida y se utiliza en forma radiactiva, la capacidad de desplazamiento del otro fármaco (I) frente a la fijación de A es un indicador de la afinidad de I por el receptor. El perfil de competición se obtiene cuantificando el porcentaje de la fijación de una concentración constante de A que va quedando en la muestra a medida que se le añaden concentraciones crecientes de I en forma no radiactiva. La disminución de la fijación específica de A es proporcional al aumento de la concentración de I, adoptando esta relación una curva en forma de S invertida cuando se representa en forma semilogarítmica (fig. 2-3). La concentración capaz de producir el 50 % de desplazamiento es la IC_{50}. La constante de inhibición (K_i) indica la afinidad de I:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[A]}{K_D}} \qquad \textbf{[7]}$$

donde K_D es la constante de disociación de A.

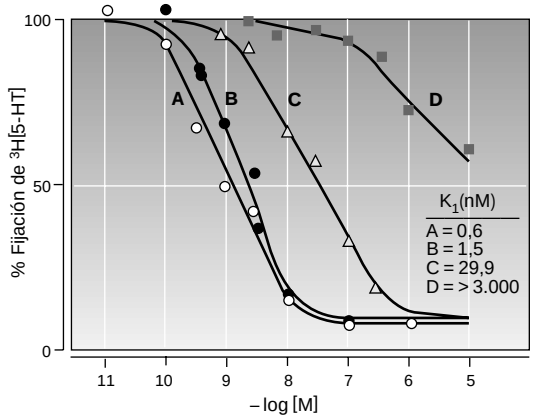


Fig. 2-3. Inhibición producida por los productos A, B, C y D sobre la fijación del ligando 5-HT a un receptor. Las curvas de desplazamiento corresponden a la existencia de ligandos que compiten por la fijación con afinidades diferentes (v. valores de K_i). (De Pazos A, Palacios JM. *Brain Res* 1985; 346:205-230, con autorización.)

Además de determinar la afinidad de un fármaco por el receptor, los estudios de competición, repetidos para una serie de fármacos, permiten elaborar el *perfil de afinidades farmacológicas* por un receptor determinado, lo que le confiere una identidad propia. Este tipo de análisis tiene especial interés para: *a)* confirmar que un nuevo producto, que en estudios funcionales parece actuar mediante un receptor determinado, se fija de manera específica a él y *b)* detectar subtipos de receptores, basándose en el diferente orden de afinidades (K_i) frente a un mismo radioligando en diferentes tejidos (v. 5).

3. Concepto de fármaco agonista y antagonista

El mero hecho de que un fármaco interactúe específicamente y con elevada afinidad con un receptor no es motivo suficiente para que, de dicha interacción, surja una acción farmacológica. Para que ello ocurra es preciso que el fármaco tenga el poder de modificar la molécula receptora en la forma necesaria a fin de que se desencadene un efecto. La capacidad del fármaco para modificar el receptor e iniciar una acción es lo que define su **eficacia**. El fármaco que presenta esta característica es denominado agonista y el que no la presenta, es decir, que se une al receptor, pero no lo activa, antagonista. Con frecuencia, pequeños cambios en la estructura de un fármaco modifican su eficacia; por esta razón, dentro de una familia farmacológica, unos pueden tener propiedades agonistas y otros, antagonistas.

4. Sitios de fijación y estados de actividad del receptor

Por definición, tanto los fármacos agonistas como los antagonistas se fijan a un mismo receptor, por cuya ocupación deben competir. Sin embargo, existen diferencias entre las propiedades de la unión de los agonistas y los antagonistas, tanto en lo que se refiere a la afinidad como a la influencia de otros factores: en muchos casos la fijación de los agonistas al receptor, estudiada mediante radioligandos, es modificada por la presencia o la ausencia de diversos iones (en particular, cationes monovalentes y divalentes) y de nucleótidos de guanina. Por el contrario, la fijación de antagonistas no se modifica en función de la presencia de estos elementos. Además, la unión de los agonistas a su receptor es más sensible a las modificaciones de temperatura que la de los antagonistas. Estas diferencias reflejan la singularidad de la unión del agonista a su receptor, en tanto que va a originar la respuesta bioquímica final.

Asimismo, el estudio experimental de la interacción ligando-receptor revela a menudo la existencia de dos sitios de fijación para un mismo receptor, uno de *alta afinidad* y otro de *baja afinidad,* por los cuales el agonista y el antagonista pueden mostrar diferentes capacidades de fijación, lo que plantea la complejidad de la competencia entre ambos fármacos.

Los agonistas reconocen de forma bastante selectiva los sitios de alta afinidad, que son los que están directamente implicados en la respuesta funcional, en tanto que los antagonistas tienden a ocupar ambas poblaciones de sitios (alta y baja afinidad). Se ha propuesto que la existencia de estas poblaciones obedece a diversas conformaciones del receptor. El antagonista no ocupa necesariamente el mismo sitio que el agonista en la molécula receptora.

El modelo de sitios de alta y baja afinidad se ha desarrollado para aquellos receptores cuyo mecanismo de generación de respuesta se relaciona con la asociación a una proteína G. Las características detalladas de estos mecanismos de transducción se estudian en el capítulo 3. Hasta cierto punto se puede generalizar el modelo asumiendo la existencia de dos posibles estados del receptor, activo e inactivo (conformación abierta y cerrada de un canal, estado de acoplamiento o de desacople a proteína G). Las posibilidades de desarrollo de este modelo y las perspectivas farmacológicas que abre se exponen con cierto detalle más adelante (v. II, 3).

5. Subtipos de receptores

Un ligando L puede ejercer una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos en función de los diversos sistemas (órganos y tejidos) en los que actúe. Si se demuestra que algunas de estas acciones son imitadas selectivamente por un grupo A de fármacos de su misma familia, y otras acciones lo son por otro grupo B de congéneres, puede sugerirse que L y las sustancias A actúan sobre un subtipo de receptor distinto del que ocupan, en el segundo caso, el propio L y sus congéneres B. El hallazgo de antagonistas selectivos para unos y otros efectos confirma la existencia de dichos subtipos (p. ej., receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina).

Sin embargo, la diferenciación funcional de subtipos de receptores se realiza con mayor seguridad mediante el análisis del rango de potencia de agonistas y antagonis-

tas. Cuando un grupo de agonistas de una misma familia mantiene un orden de potencia determinado en relación con algunas respuestas (A) y un orden distinto de potencia en relación con otras (B), se puede afirmar que las respuestas A dependen de un subtipo de receptor distinto del activado para provocar las respuestas B. De igual forma, la existencia de un orden diferente de potencia para una serie de antagonistas en diversas respuestas indica la existencia de diversos subtipos de receptores (p. ej., receptores α-adrenérgicos y β-adrenérgicos).

Además de su demostración por métodos funcionales, también es posible poner de manifiesto la existencia de subtipos de receptores mediante los estudios de fijación de radioligandos. En este caso, cuando el orden de afinidades (K_i) mostradas por diversos fármacos agonistas y/o antagonistas en curvas de competición es diferente en función del sistema o tejido analizado, se puede hablar de subtipos de sitios de fijación. El orden de K_i debe, en principio, concordar con el orden de potencia encontrado en estudios funcionales.

6. Regulación de receptores

Los receptores, como moléculas específicas de las células, poseen un ciclo biológico determinado, de forma que su *turnover* o velocidad de recambio está definido por el equilibrio entre los procesos de síntesis, movimiento y desintegración, dentro de sus sistemas específicos de regulación (fig. 2-4). Es posible estudiar la influencia de los factores que regulan la presencia y la actividad de los receptores en un sistema determinado. En lo que se refiere a la densidad, esta regulación puede ser por incremento *(up-regulation)* o por disminución *(down-regulation).* Sin embargo, la modificación del número de receptores no es el único mecanismo de regulación ya que, aunque no varíe la cantidad, puede haber modificaciones en la afinidad o, lo que es más importante, en la capacidad para convertir la ocupación del receptor en respuesta biológica.

A continuación se describen los diversos tipos de desensibilización e hipersensibilidad de receptores. Los mecanismos moleculares desencadenantes de estas respuestas se estudian en el capítulo 3.

6.1. Desensibilización de receptores

Es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando, como resultado de la acción de este ligando sobre la célula. La desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática en los procesos de activación celular y tiene evidentes consecuencias de carácter fisiológico y patológico. La desensibilización determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. En Farmacología, la desensibilización proviene de la acción del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida, se la denomina también *tolerancia aguda* o *taquifilaxia,* y si lo

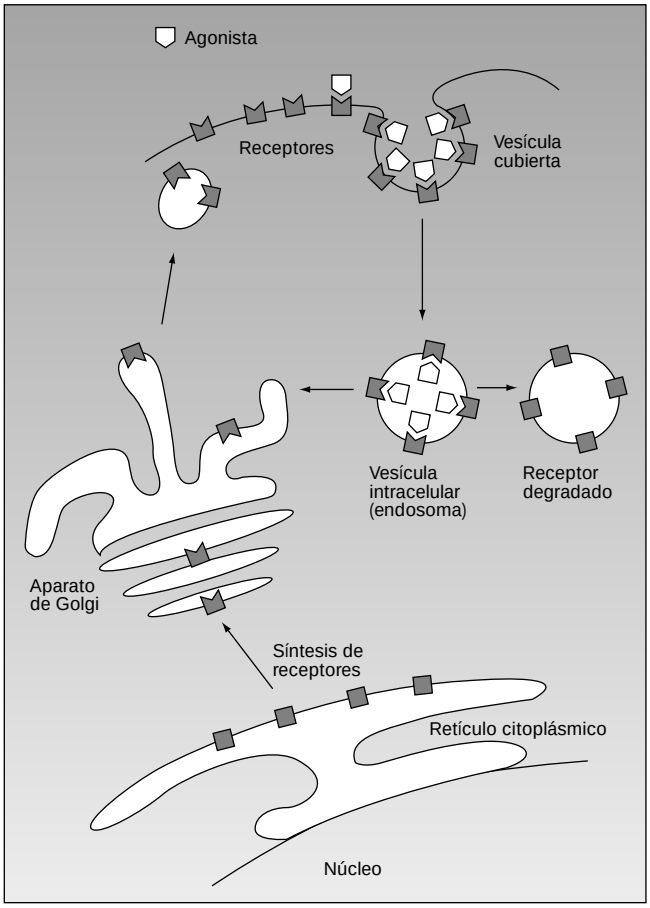


Fig. 2-4. Diagrama esquemático del ciclo biológico de los receptores de membrana (v. texto). (De Pratt W, Taylor P. *The Basis of Pharmacology.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1990, con autorización.)

hace de forma lenta en el curso de días, *tolerancia crónica.*

Se habla de *desensibilización homóloga* cuando la presencia del ligando afecta únicamente la capacidad de respuesta del receptor ocupado por dicho ligando. Esta desensibilización puede llevar consigo: *a)* una disminución en la afinidad, como consecuencia del modificaciones conformacionales del receptor y *b)* una reducción en el número de receptores, ya sea por inactivación, secuestro hacia el interior de la célula, degradación metabólica o reducción en la síntesis de nuevas moléculas receptoras.

En la *desensibilización heteróloga* se produce una pérdida de respuesta no sólo a la acción del ligando, sino también a la de agonistas de otros receptores. Por lo tanto, la reducción de la respuesta se debe a cambios tanto en el receptor como en los elementos posreceptoriales comunes a diversos tipos de agonistas.

6.2. Hipersensibilidad de receptores

Es el incremento de respuesta de una célula a la acción de un ligando como resultado de la falta temporal de ac-

ción de dicho ligando sobre la célula. Es un fenómeno fisiológico que se produce con frecuencia cuando se desnerva una vía nerviosa o cuando se bloquea un receptor con fármacos de carácter antagonista, o cuando se depleciona el neurotransmisor de una vía nerviosa. En lo que se refiere al receptor propiamente dicho, se puede observar el aumento de su número como consecuencia de un incremento en el proceso de síntesis o de una disminución de la degradación y el incremento de la afinidad.

7. Alteraciones de los receptores en patología

Con frecuencia se detectan modificaciones en la densidad o en las propiedades de los receptores en diversos procesos patológicos. En muchas ocasiones, la alteración del receptor es de carácter secundario, bien como respuesta reguladora a cambios en la concentración de su ligando natural, bien como una consecuencia de alteraciones en las poblaciones celulares en las que los receptores se encuentran. Un ejemplo de la primera situación es la disminución de receptores β-adrenérgicos cardíacos en la insuficiencia cardíaca congestiva, como consecuencia de la hiperestimulación simpática mantenida. La pérdida de receptores colinérgicos y noradrenérgicos cerebrales en ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, ilustra la segunda posibilidad. Pero existen otras entidades patológicas que están causadas primariamente por alteraciones en los receptores o en sus sistemas efectores. Entre ellas se incluyen la miastenia grave, causada por un déficit inmunitario de receptores colinérgicos nicotínicos, o alguna forma de diabetes mellitus, en la que existe una depleción de receptores insulínicos de origen autoinmune. De igual forma, varios productos de oncogenes, capaces de transformar células normales en neoplásicas, son formas aberrantes de diversos receptores. Por último, debe tenerse en cuenta que, además de afectar las moléculas receptoras propiamente dichas, los procesos patológicos alteran también con frecuencia los mecanismos posreceptor que median las respuestas funcionales, ya sean los transductores de señal o los efectores bioquímicos finales.

II. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

1. Acciones de los fármacos agonistas

El análisis de las relaciones entre concentración de agonista y efecto, que se desarrolla a continuación, se basa en la *teoría ocupacional,* es decir, en la asunción de que el efecto farmacológico es función de la cantidad de receptores ocupados. Aunque este modelo es el más aceptado comúnmente, existen otros, como el basado en la *teoría operacional,* cuyo desarrollo no se expone en este caso.

1.1. Relación entre ocupación de receptores y respuesta farmacológica

La intensidad del efecto farmacológico, E_A, producido por un agonista A como consecuencia de la formación del complejo AR, define el grado de *eficacia* del fármaco. La magnitud de la respuesta de A es una función positiva, pero no necesariamente lineal, del grado de ocupación de receptores:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left(e \cdot \frac{AR}{R_t}\right) \qquad \textbf{[8]}$$

donde $E_{máx}$ = *efecto máximo* y e = *eficacia.*

De las ecuaciones **[2]** y **[8]** se deduce que:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{e \frac{[A]}{K_D + [A]}\right\} \qquad \textbf{[9a]}$$

o bien:

$$E_A = E_{máx} \cdot f\left\{e \cdot \frac{1}{1 + \frac{K_D}{[A]}}\right\} \qquad \textbf{[9b]}$$

Al parámetro $e \frac{[A]}{K_D + [A]}$ se lo conoce también con el nombre de estímulo (S), de forma que

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f(S) \qquad \textbf{[10]}$$

La naturaleza de la función f guarda relación con los fenómenos de transducción y amplificación de la respuesta ligados a las consecuencias moleculares de la unión entre fármaco y receptor (v. cap. 3). La eficacia (e) está íntimamente relacionada con el término «actividad intrínseca».

En las ecuaciones **[8]** y **[9a]** quedan implícitos los siguientes supuestos: *a)* la combinación de una molécula de A con el receptor es un estímulo de todo o nada; *b)* el efecto farmacológico es proporcional al nivel de estímulo generado, y *c)* el complejo AR se forma con facilidad y se disocia con cierta rapidez.

La eficacia (e) es una magnitud relacionada, por una parte, con la capacidad intrínseca de A para generar el estímulo y, por la otra, con el número total de receptores existentes en el sistema. Por ello, puede considerarse que:

$$e = \varepsilon \cdot R_t \qquad \textbf{[11]}$$

siendo ε una constante propia del fármaco, que indica su capacidad de estímulo por unidad receptora y que se denomina *eficacia intrínseca.*

Combinando las ecuaciones **[9a]** y **[11]**,

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{\frac{\varepsilon \cdot R_t\,[A]}{K_D + [A]}\right\} \qquad \textbf{[12]}$$

que es la ecuación fundamental de las relaciones ocupación-respuesta farmacológicas. De esta ecuación se deduce que la respuesta farmacológica depende de dos variables ligadas al propio fármaco A, ε y K_D, y de otras dos dependientes del tejido o sistema estudiado, f y R_t.

1.2. Curva dosis-efecto

La representación gráfica en la que se relacionan la concentración de A y la respuesta farmacológica resultante como fracción del efecto máximo alcanzable origina una curva dosis-respuesta. Las propiedades de dicha curva se analizan clásicamente a partir de la ecuación **[9a]** y suponiendo que f sea lineal. En este caso, si la concentración se expresa en forma aritmética, la curva es hiperbólica, comienza en el origen y se aproxima asintóticamente a $E_{máx}$ (fig. 2-5 A). Si la concentración de A se expresa en forma logarítmica, la representación adquiere la forma de una curva sigmoidea simétrica que se acerca asintóticamente al valor 0 y al valor máximo (fig. 2-5 B); es simétrica aproximadamente en el punto en el que se consigue el 50 % del efecto máximo, obteniéndose en dicho punto la pendiente máxima de la curva: en esa porción central, la curva se aproxima a una línea recta.

Una representación doble recíproca origina una transformación en forma de recta.

La posición lateral de la curva a lo largo del eje de abscisas indica la *potencia* y se relaciona con la afinidad del fármaco por su receptor. A mayor potencia, menor cantidad de fármaco será necesaria para conseguir un efecto determinado. En el caso teórico en que f es lineal de acuerdo con **[9b]**, $E_A = \frac{1}{2} E_{máx}$ cuando $K_D = A$, es decir, la concentración de fármaco necesaria para conseguir la mitad del efecto máximo expresa la K_D y, por lo tanto, la afinidad. Dicha concentración se denomina dosis eficaz 50 o DE_{50}.

La pendiente de la curva indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta. Por último, el efecto máximo alcanzado se relaciona con la capacidad de producción de la respuesta farmacológica (fig. 2-5 B); para un mismo sistema, dicho efecto máximo puede considerarse como un indicador de la eficacia.

1.3. Receptores de reserva

Dado que la función f que relaciona la proporción de receptores ocupados y la respuesta es, con frecuencia, no lineal, ello indica que un fármaco agonista puede alcanzar el efecto máximo *sin necesidad de ocupar todos los receptores del sistema.*

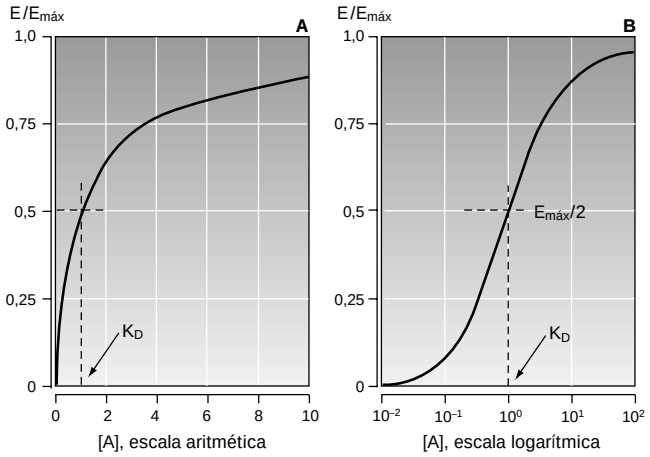


Fig. 2-5. A y B) Curvas teóricas dosis-respuesta en las que el efecto se representa como porcentaje de la respuesta máxima. K_D es la constante de disociación del fármaco [A] en el equilibrio (v. texto).

Surge así el concepto de receptores de reserva para definir la población de receptores cuya ocupación no es necesaria para lograr el efecto máximo. La existencia de dicha población de receptores se demuestra mediante estudios de bloqueo parcial irreversible, que ponen de manifiesto cómo un fármaco continúa alcanzando el mismo efecto máximo a pesar de estar inactivada una parte de los receptores del sistema (fig. 2-6). La cuantía de la población de receptores de reserva puede variar dependiendo no sólo del tejido en el que se estudie, sino también en función del agonista utilizado. Así pues, debe entenderse que dicha población es virtual y corresponde a receptores no requeridos para lograr el efecto máximo de un fármaco

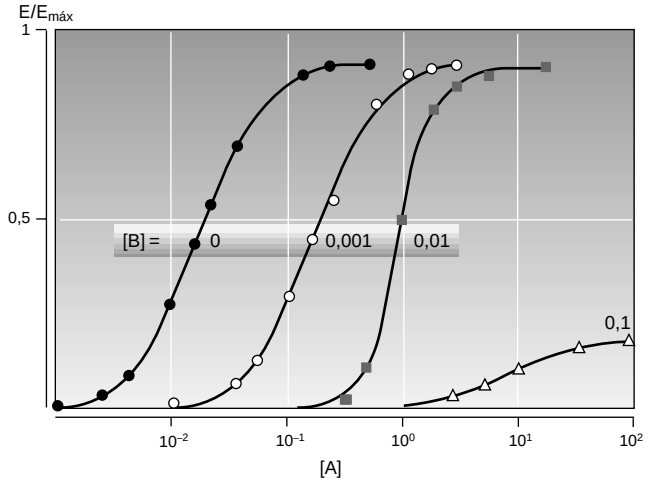


Fig. 2-6. Curvas dosis-efecto para un agonista completo A solo y con concentraciones crecientes de un bloqueante irreversible del receptor B. Obsérvese que el efecto máximo se mantiene hasta que se bloquea de forma irreversible una gran proporción de receptores, ilustrando así el concepto de receptores de reserva.

determinado en un sistema determinado. No constituye, por lo tanto, una fracción de receptores que deban considerarse funcionalmente independientes o diferentes.

A medida que la función f se aparta de la linealidad y se utilizan fármacos agonistas capaces de producir respuestas con bajos niveles de ocupación, los valores de DE_{50} y K_D se separan, y la estimación funcional de la afinidad a partir de la DE_{50} de la curva dosis-efecto se vuelve inexacta.

De lo expuesto anteriormente se deduce que la eficacia intrínseca de diversos agonistas en un mismo sistema puede ser diferente y, por lo tanto, éstos pueden producir efectos iguales con proporciones de ocupación diferentes. En este sentido, se puede diferenciar, al menos, entre *agonistas completos,* aquellos altamente eficaces, capaces de producir efectos con una baja proporción de receptores ocupados, y *agonistas parciales,* aquellos que presentan bajos niveles de eficacia y producen efectos máximos menores que el agonista completo. La utilización de los primeros permite identificar la existencia de una población de receptores de reserva, que se reduce claramente cuando se usa un agonista parcial.

2. Acciones de los fármacos antagonistas

Cuando dos fármacos, A y B, poseen afinidad por un mismo receptor y actúan de forma simultánea, se interfieren mutuamente para ocupar el receptor. En un sistema determinado, si la eficacia intrínseca ε_B de B es menor que la ε_A de A, la ocupación de receptores por parte de B restará intensidad al efecto que conseguiría A si actuase solo. El fármaco B se convierte entonces en un antagonista competitivo de A.

La interacción de ambos fármacos con los receptores será:

$$[A] + [B] + [R] \rightleftharpoons [AR] + [BR] \; ! \; \text{Efecto}$$

y el efecto total resultante de la acción de A y B será:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B [A] + \varepsilon_B \cdot R_t \cdot K_A [B]}{K_A K_B + K_B [A] + K_A [B]}\right) \quad \textbf{[13]}$$

2.1. Antagonistas puros

Si se representa gráficamente la relación entre el efecto conseguido por dosis crecientes del agonista A con varias concentraciones constantes del antagonista puro B, se obtiene una familia de curvas que alcanzan, todas ellas, el máximo efecto posible: el antagonismo es vencible con sólo aumentar suficientemente la dosis del agonista. Dado que la eficacia intrínseca ε_B del antagonista competitivo puro es 0, las curvas tienen la misma forma desde el origen y son paralelas (fig. 2-7 A), y la ecuación **[13]** se convierte en:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B [A]}{K_A K_B + K_B [A] + K_A [B]}\right) \quad \textbf{[14a]}$$

o también

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\varepsilon_A \cdot R_t \frac{1}{1 + \frac{K_A}{[A]}\left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right)}\right) \quad \textbf{[14b]}$$

Si se denomina A_1 a la concentración de agonista capaz de producir una respuesta determinada en ausencia del antagonista B, y A_2 a la concentración de agonista necesaria para producir, en presencia de B, la misma respuesta que A_1, comparando **[14b]** y **[9b]** se obtiene finalmente:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{[B]}{K_B} + 1 \quad \textbf{[15]}$$

Esta ecuación cuantifica la relación entre la presencia de antagonista y el incremento de la concentración de agonista necesario para mantener el nivel de respuesta, ilustrando que la cuantía de dicho incremento es directamente proporcional a la concentración y la afinidad del antagonista.

Si a la razón de concentraciones (o de dosis) $\frac{A_2}{A_1}$ se la denomina dr, se obtiene:

$$dr - 1 = \frac{[B]}{K_B}$$

y obteniendo logaritmos:

$$\log (dr - 1) = \log [B] - \log K_B \quad \textbf{[16]}$$

que define una recta conocida como recta de Schild. El análisis de esta recta permite determinar la naturaleza competitiva del antagonismo y calcular la constante de afinidad del antagonismo. Cuando dr = 2, $-\log K_B$ (pK_B) = $-\log [B]$; esto corresponde al valor de pA_2, un parámetro empírico que estima la constante de disociación en equilibrio del antagonista.

2.2. Agonistas parciales

En el caso de los agonistas parciales, estos fármacos producirán cierto efecto farmacológico cuando se administren solos, aunque sin alcanzar el efecto máximo de los agonistas completos. Si actúan simultáneamente con otro agonista de mayor eficacia, el efecto resultante de las acciones de ambos mostrará una familia de curvas como la representada en la figura 2-7 B: las curvas se cruzan en el punto que corresponde a la eficacia máxima del agonista parcial. La respuesta al agonista completo o puro a concentraciones por debajo de las que corresponden al punto de cruce, en presencia del agonista parcial, no llega a ser aditiva (entre agonista puro y agonista parcial). A concentraciones de agonista puro por encima del punto de cruce, la respuesta total será inferior a la que correspondería si no estuviera presente el agonista parcial: es entonces cuando el agonista parcial muestra plenamente su capacidad antagonista, que será tanto mayor cuanto más elevada sea su concentración; el antagonismo, en cual-

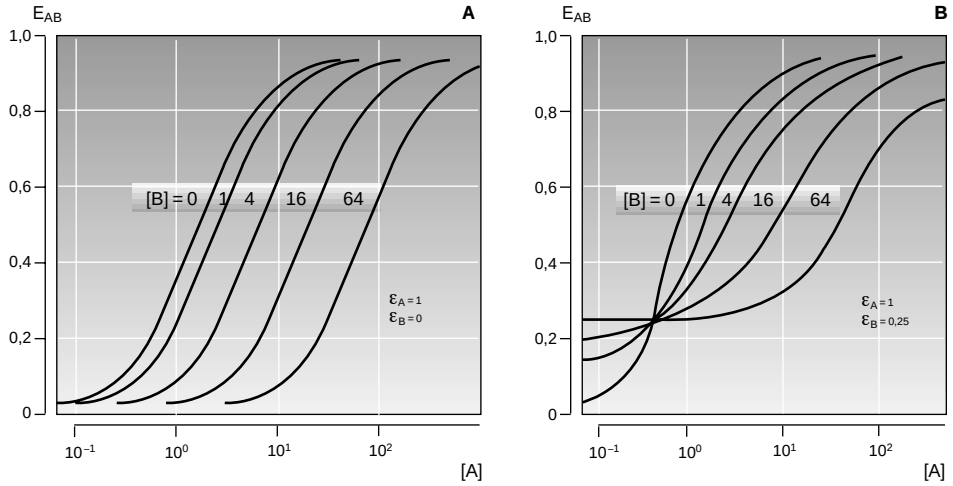


Fig. 2-7. Curvas teóricas dosis-efecto obtenidas mediante asociación de concentraciones crecientes del agonista completo A con concentraciones fijas de un antagonista B puro (A) o de un agonista parcial B (B). Cada curva corresponde a una concentración diferente de B.

quier caso, es vencible.

2.3. Antagonismo no competitivo

Cuando el antagonista B actúa sobre un sitio de fijación íntimamente relacionado con el receptor, pero diferente del de reconocimiento del agonista, se produce un fenómeno de antagonismo no competitivo. En este caso, la acción del agonista queda anulada, sin que el incremento de su concentración permita alcanzar una ocupación máxima de receptores. Las curvas dosis-respuesta obtenidas por A en presencia de B pueden variar considerablemente en función del tejido utilizado, debido a la distinta eficiencia del acoplamiento entre estímulo y respuesta. Sin embargo, a medida que se incrementa la concentración del antagonista, el desplazamiento hacia la derecha se acompaña de una progresiva reducción del efecto máximo (fig. 2-8).

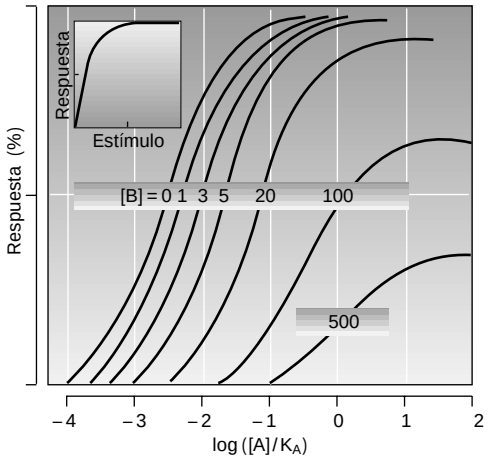


Fig. 2-8. Efecto de diversas concentraciones de un antagonista no competitivo B sobre la respuesta farmacológica provocada por un agonista A. (De Kenakin TP, 1987, con autorización.)

2.4. Antagonismo irreversible

El antagonismo irreversible se produce cuando la fijación del antagonista al receptor es muy intensa, por ejemplo, en uniones de tipo alquilo. Este antagonismo es tiempo-dependiente, puesto que cuanto más prolongado sea el contacto del tejido con el antagonista, mayor será la magnitud del antagonismo. Los antagonistas irreversibles generan curvas dosis-respuesta similares a las de los antagonistas no competitivos, es decir, una depresión del efecto máximo que no es vencible mediante el incremento de la concentración del agonista.

2.5. Antagonismo funcional

Cuando dos fármacos, A y B, actúan sobre diferentes receptores, generando respuestas sobre un mismo sistema efector, puede suceder que de la interacción de B con su receptor resulte una acción que impida o interfiera en la respuesta provocada por A al unirse al suyo. En este caso se produce un antagonismo funcional, en el que B se comporta como un antagonista no competitivo, produciéndose una depresión del efecto máximo alcanzado (fig. 2-9).

2.6. Antagonismo químico

Este tipo de antagonismo no está relacionado con la interacción fármaco-receptor, sino que se debe al hecho de que el antagonista reacciona químicamente con el agonista, neutralizándolo e impidiendo, por lo tanto, que

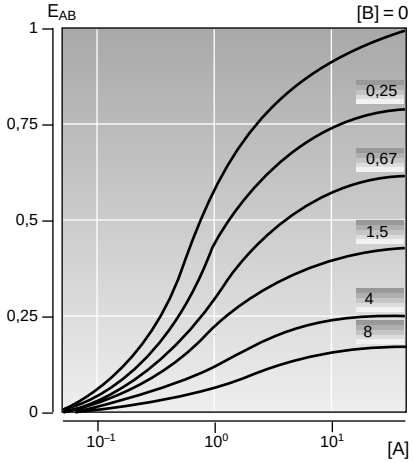


Fig. 2-9. Antagonismo funcional. Curvas obtenidas mediante combinación de concentraciones crecientes del agonista A (abscisas) con concentraciones fijas de B. Cada curva corresponde a una concentración diferente de B.

pueda ejercer sus efectos. Ello origina la denominada incompatibilidad química.

3. Relaciones entre estados de actividad y eficacia

Como se ha comentado anteriormente, un receptor R se puede encontrar en 2 estados, activo e inactivo. El agonista modifica el receptor con el fin de generar una determinada respuesta fisiológica: este proceso puede considerarse una *isomerización* del receptor desde el estado R hasta el R*, entendiéndose este último como el receptor transformado tras la unión al agonista. El cambio de R a R* podría ser el paso de estado cerrado a abierto para un canal o la formación de un complejo ternario [ART] con la proteína de acoplamiento T. Este planteamiento asume que R* no es idéntico a R y que, por lo tanto, el equilibrio entre A y R no puede definirse sólo por el valor de K_D del fármaco A.

Por esta razón se define un valor de constante de disociación observada (K_{obs}):

$$[A] + [R] \underset{K_1}{\overset{K_{obs}}{\rightleftharpoons}} [AR] \overset{K_2}{\rightleftharpoons} [AR^*]$$

donde K_1 corresponde a la K_D del fármaco A, tal y como se ha definido previamente, y K_2 es una constante que define el proceso de isomerización de R. En el caso de receptores que requieren acoplamiento a transductores proteicos para generar efecto (como es el caso de las proteínas G), la ecuación puede expresarse así:

$$[A] + [R] \underset{K_1}{\overset{K_{obs}}{\rightleftharpoons}} [AR] + [T] \overset{K_2}{\rightleftharpoons} [ART]$$

siendo T la proteína transductora. Si se asume que la cantidad de complejo ternario necesaria para la producción de efecto es muy pequeña, en comparación con la concentración total de transductor:

$$K_{obs} = \frac{K_1}{1 + [T]/K_2}$$

En este caso, K_2 sería la resultante de 2 constantes: un factor, denominado M, que regula la capacidad espontánea de acoplamiento de R (inactivo) con T y otro factor, α, definidor del equilibrio entre el fármaco A y el receptor ya preacoplado RT (activo).

Cuando el fármaco A favorece el paso del receptor al estado activo (o formación del complejo ternario) y, por lo tanto, la **generación del efecto fisiológico** del sistema, se corresponde con el definido clásicamente como *agonista* (ya sea completo o parcial, en función de su eficacia). Un *antagonista* puro muestra la misma afinidad por ambos estados del receptor, sin modificar el equilibrio entre ambos ([R] y [RT] en el caso de receptores acoplados a transductores). Por último, pueden existir fármacos con afinidad preferente por el estado inactivo (con tendencia a desestabilizar el complejo ternario): estos fármacos, que muestran eficacia negativa, se conocen como *antagonistas negativos* o *agonistas inversos* y su efecto farmacológico es el opuesto al de los agonistas puros.

El fármaco agonista tiene un valor de $\alpha > 1$. En el caso del antagonista puro $\alpha = 1$, mientras que para el antagonista negativo $\alpha < 1$.

Existen datos que sugieren la existencia de cierto grado de isomerización espontánea desde R hasta R* con la consiguiente respuesta funcional. Además, se ha demostrado para algunos receptores asociados a proteínas G que la mutación de ciertos aminoácidos de su secuencia da lugar a la generación de respuesta efectora en ausencia de antagonista. Todos estos resultados sugieren la existencia de cierto nivel de *actividad receptorial constitutiva,* al menos para aquellos receptores asociados a proteínas G, y hacen necesario introducir un factor más de complejidad en el desarrollo del modelo ternario. En este mismo sentido, es de especial interés la reciente identificación de mutaciones activadoras en la secuencia de receptores proteína G-dependientes en algunas entidades patológicas caracterizadas por una marcada hiperfunción de los sistemas efectores.

BIBLIOGRAFÍA

Badía A. Análisis de la interacción funcional fármaco-receptor: agonismo y antagonismo. En: García Sevilla JA, ed. *Receptores para Neurotransmisores.* Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.

Barturen F, García Sevilla JA. El problema de los receptores de reserva en el análisis de datos farmacológicos. En: Badía A, Domínguez-Gil A, Garzón J, eds. *Tratamiento de datos en farmacología.* Barcelona: Fundación Dr A Esteve, 1989.

Bylund DB, Yamamura HI. Methods for receptor binding. En: Yamamura HI, Enna SJ, Kuhar MJ, eds. *Methods in Neurotransmitter Receptor Analysis.* Nueva York: Raven Press, 1990.

Kenakin TP. *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction.* Nueva York: Raven Press, 1993.

Kenakin TP, Bond A, Bonner TI. Definition of pharmacological receptors. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 351-362.

Lefkowitz RJ, Cotecchia S, Samana P, Costa T. Constitutive activity of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 303-308.

Miralles A, García Sevilla JA. Caracterización de receptores mediante la unión de radioligandos. En: García Sevilla JA, ed. *Receptores para Neurotransmisores.* Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.

Molinoff PB, Wolfe BB, Weiland GA. Quantitative analyses of drug-receptor interactions. II. Determination of the properties of receptor subtypes. *Life Sci* 1981; 29: 427-433.

Ruffolo RR. Important concepts of receptor theory. *J Auton Pharma-*

3

Acciones de los fármacos II. Mecanismos moleculares

J. Flórez

Tal y como se ha indicado en el capítulo anterior, buena parte de los receptores farmacológicos son los receptores que se encuentran situados en las células para recibir y transformar las señales de los ligandos endógenos que actúan como mediadores de la comunicación intercelular. De acuerdo con el número total de moléculas mediadoras que se conocen, existen varios centenares de receptores diferentes, cada uno de ellos con su estructura molecular propia. Sin embargo, gran número de ellos procede de troncos comunes que han ido ramificándose en el transcurso de la evolución biológica, en función de las mutaciones experimentadas en sus genes codificadores, por lo que se agrupan en estructuras que poseen patrones similares. Como es lógico, la agrupación de receptores en razón de su estructura condiciona su agrupación en razón de la función que van a desempeñar.

Frente a la extensa variedad de receptores contrastan la relativa parquedad y la constancia de mecanismos moleculares que traducen, median o convierten la señal recibida en una acción molecular concreta, es decir, los mecanismos moleculares desencadenados por la interacción del ligando endógeno o exógeno con su receptor en una serie relativamente pequeña de secuencias moleculares que se describirán en el presente capítulo. Como veremos, en algunas de estas secuencias existen, además, elementos comunes o análogos de forma que, aunque la célula está expuesta a un número muy elevado de mediadores, sus formas de respuesta son limitadas.

Los receptores que reciben las señales de los ligandos endógenos están localizados: *a)* intracelularmente y reciben señales de pequeñas moléculas lipófilas (esteroides, tiroxina, vitamina A y sus derivados); *b)* en la superficie celular o membrana y reciben señales tanto de moléculas hidrófilas como lipófilas (aminas, péptidos, aminoácidos y eicosanoides). A su vez, los receptores de membrana se clasifican en varias categorías (fig. 3-1):

a) Receptores asociados a canales iónicos: la fijación del ligando altera la conformación del receptor-canal y modifica el flujo de iones que circulan por él; son utilizados por aminas y aminoácidos.

b) Receptores asociados a proteínas G: la fijación del ligando activa una proteína G, la cual, a su vez, activa o inhibe un sistema enzimático que regula la síntesis de segundos mensajeros, o actúa sobre un canal iónico. Son utilizados por aminas, aminoácidos, péptidos y eicosanoides.

c) Receptores que poseen actividad enzimática intrínseca: guanilato-ciclasa, tirosín-cinasa, tirosín-fosfatasa y serín/treonín-cinasas; son utilizados por péptidos y factores de crecimiento.

d) Receptores que carecen de actividad intrínseca catalítica, pero están asociados a tirosín-cinasas, de forma que, cuando el receptor es activado, interactúa con ellas y resulta fosforilado; son utilizados por citocinas, interferones y factores de crecimiento.

Los fármacos van a actuar sobre muchos de estos receptores propios de ligandos endógenos, pero sus posibilidades de interacción con moléculas del organismo se extienden a otras de gran importancia entre las que destacan:

a) Canales iónicos en membranas celulares e intracelulares.

b) Bombas de transporte activo de iones y moléculas transportadoras.

c) Enzimas intracelulares y extracelulares.

Desde un punto de vista estrictamente farmacológico, estas moléculas deben ser consideradas auténticos receptores farmacológicos, si bien las consecuencias moleculares de su interacción con fármacos no tienen que ver con las de los receptores fisiológicos.

A efectos didácticos, se analizarán en el presente capítulo:

a) De forma conjunta, las acciones relacionadas con todas las moléculas que intervienen en el transporte: canales dependientes del voltaje y del receptor, bombas iónicas, transportadores.

b) Acciones relacionadas con la activación de proteínas G.

c) Acciones relacionadas con receptores que poseen actividad catalítica propia.

d) Acciones relacionadas con receptores que no poseen actividad catalítica propia.

e) Acciones relacionadas con la inhibición de enzimas.

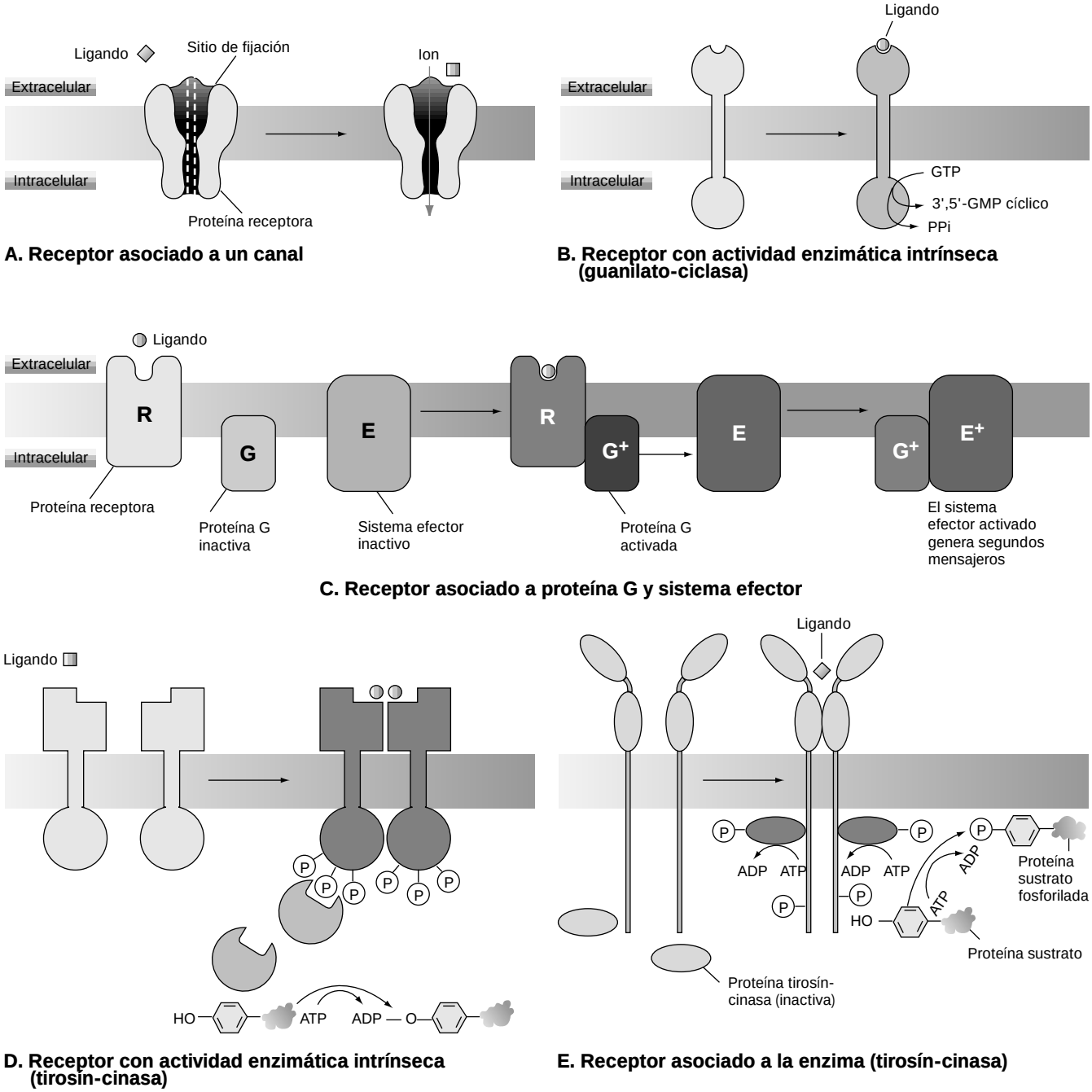


Fig. 3-1. Principales modelos de receptores situados en la membrana celular que reciben la influencia de los ligandos naturales (Modificada de Lodish et al, 1995).

I. ACCIONES RELACIONADAS CON MOLÉCULAS DE TRANSPORTE

Puesto que la membrana celular es esencialmente impermeable al agua y a la mayor parte de las moléculas hidrosolubles, como son los iones (H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.), la glucosa, los aminoácidos y los nucleósidos, se necesitan proteínas situadas en la membrana para transportarlas. Cada tipo de célula del organismo dispone de un juego de proteínas transportadoras ajustado a sus necesidades de intercambio iónico y metabólico. Los tipos más importantes son los siguientes (fig. 3-2):

a) Proteínas canales. Transportan agua e iones específicos a favor de su gradiente de concentración y de potencial eléctrico (gradiente electroquímico). Los canales iónicos son macromoléculas proteicas que abarcan el grosor entero de la membrana, conformando en su interior la estructura que permite que un gran número de iones pueda pasar a su través. Cambios pequeños de confor-

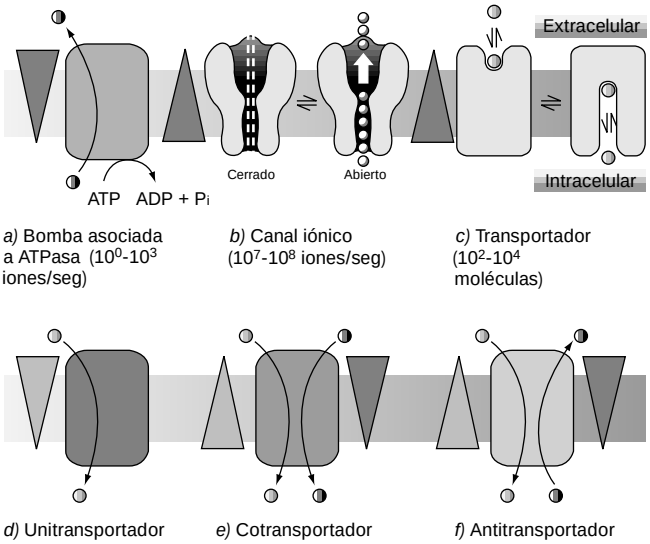


Fig. 3-2. Proteínas de membrana que intervienen en el transporte iónico. Los gradientes están señalados en forma de triángulos: la punta indica el espacio con concentración o potencial eléctrico más bajo.

mación de la proteína mantienen abierto o cerrado el canal, pero la abertura permite que el paso de iones sea masivo (hasta 10^8 iones/seg), lo que demuestra su elevado grado de eficiencia. Por este motivo, el número de canales por célula es más bien limitado, de unos pocos miles como mucho.

b) Proteínas transportadoras. Facilitan el movimiento de pequeñas moléculas: iones, aminoácidos y azúcares. A diferencia de las proteínas canales, sólo pueden fijar una o unas pocas moléculas al mismo tiempo; eso hace que la conformación del transportador se modifique y transfiera la(s) molécula(s) fijada(s) al otro lado de la membrana, pero esto exige que la velocidad de transporte sea mucho más lenta que la del canal, unas 10^2-10^4 moléculas por segundo.

Se han identificado tres tipos de transportadores: el *unitransportador* transfiere una sola molécula en un determinado tiempo a favor de su gradiente; el *cotransportador* y el *antitransportador* catalizan el movimiento de un tipo de ion o de molécula contra un gradiente de concentración, en acoplamiento con el movimiento de otro ion o molécula que se mueve a favor de su gradiente de concentración, es decir, acoplan una reacción energéticamente desfavorable con otra energéticamente favorable, sin recurrir a la utilización del ATP. Si la dirección en que se transfieren las moléculas o iones es la misma, se habla de cotransportador y si cada uno va en dirección contraria, se habla de antitransportador.

c) Bombas asociadas a ATP. Son ATPasas que utilizan la energía liberada en la hidrólisis del ATP para trasladar iones a través de la membrana en contra de su gradiente electroquímico. Se origina así el transporte activo por el cual una reacción desfavorable energéticamente —transporte de iones en contra del gradiente electroquímico— está acoplada a una reacción energéticamente favorable como es la hidrólisis de ATP en ADP y Pi. La reacción en su conjunto —hidrólisis de ATP y transporte de iones contra gradiente— resulta energéticamente favorable. Es así, por ejemplo, como se consigue mantener baja la concentración intracelular de Na^+ y Ca^{2+}.

A. CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos permiten el flujo pasivo de los iones a favor de su gradiente de concentración química, pero al estar cargados eléctricamente, también deben hacerlo a favor del gradiente eléctrico; el punto en que la fuerza química de arrastre de un ion se equilibra exactamente con la fuerza eléctrica de arrastre de ese ion se llama potencial de Nernst.

Los canales iónicos se pueden clasificar en función del ion para el que muestran permeabilidad selectiva (Na^+, K^+, etc.) o bien en función de las circunstancias o elementos que provocan la abertura del canal. Un canal puede estar abierto de forma permanente, de manera que el gradiente electroquímico es la única circunstancia que en un momento determinado condiciona el paso de su específico ion, pero con extraordinaria frecuencia los canales están cerrados y son abiertos o activados en respuesta a señales específicas, entre las cuales se encuentran: *a)* despolarización o modificación del potencial transmembrana (canales dependientes del voltaje); *b)* activación de ligandos extracelulares que interactúan con dominios específicos de la molécula que conforma el canal, la cual se comporta como auténtico transportador; *c)* elementos intracelulares generados previamente por la acción de ligandos sobre sus receptores o por el propio metabolismo de la célula, como es el caso de los segundos mensajeros, subunidades de proteínas G, ATP, etc., y *d)* fuerzas mecánicas que tensionan o distienden la molécula que conforma el canal.

Los canales, además, se encuentran sometidos a influencias reguladoras que, al modificar su conformación, los mantienen en uno de estos tres estados: *a)* cerrado y disponible para ser activado *(en reposo)*; *b)* abierto *(activo)*; *c)* cerrado, pero sin poder ser activado (*inactivado* o *refractario).* El estado refractario se debe a distintos procesos, según el tipo de canal. En el canal dependiente del receptor, el estado refractario se provoca tras exposición prolongada del receptor al ligando; el proceso se llama *desensibilización* y puede ser ocasionado por varios mecanismos, unos dependientes de las propiedades intrínsecas del canal y otros debidos a procesos de fosforilación sufridos por las moléculas que componen el canal. En el canal dependiente del voltaje, el estado refractario se denomina *inactivación* y puede estar relacionado con cambios conformacionales controlados por una subunidad o región del canal distinta de la que controla el proceso de activación (caso de canales de Na^+ y de K^+) o con

modificaciones causadas tras el paso del ion (fijación de Ca^{2+} al canal, desfosforilación de la proteína provocada por Ca^{2+}, etc.).

La selectividad del canal implica varios conceptos: en primer lugar, el tipo de estímulo que lo activa (si es un ligando, un cambio de voltaje, etc.) y dentro de un determinado estímulo, qué tipo de ligandos o qué intensidad de voltaje lo abren; y en segundo lugar, el tipo de iones que deja pasar a su través, lo cual dependerá tanto de las características del ion (carga eléctrica, tamaño y grado de hidratación) como de las del canal (estructura, tamaño y composición que condiciona la carga eléctrica de las paredes del poro).

1. Canales dependientes del voltaje

Los canales dependientes del voltaje constituyen una familia de canales que median la conductancia de Na^+, Ca^{2+} y K^+ en respuesta a un cambio en el potencial de membrana. Sirven para propagar potenciales de acción en células eléctricamente excitables, al tiempo que regulan el potencial de membrana y los cambios transitorios en la concentración de Ca^{2+} intracelular de casi todas las células. Estos canales son muy selectivos para cada ion, si bien un solo canal ofrece una elevada conductancia (10^7 iones/seg). Su activación depende muy estrechamente del potencial o, lo que es lo mismo, es muy sensible al nivel de potencial específico para cada canal.

La actividad de un canal dependiente del voltaje es controlada a escala de milisegundos por dos procesos separables: *a)* la activación, que controla la dependencia del tiempo y el potencial bajo la cual está sometida la abertura del canal iónico en respuesta a los cambios del potencial de membrana y *b)* la inactivación, que controla la velocidad y la intensidad con que el canal se cierra durante una despolarización mantenida. Estos dos procesos aseguran que la activación de los canales iónicos sea rápida, pero pasajera. Pero la actividad de estos canales también puede ser regulada, en una escala de tiempo algo mayor, por la activación de receptores asociados a determinadas proteínas G que tienen como elemento efector propio al canal iónico. Se trata de un proceso que ocurre estrictamente en la membrana y es independiente de la producción de segundos mensajeros citoplásmicos. Por este mecanismo dependiente de proteína G pueden ser activados ciertos canales de K^+, algunos canales de Ca^{2+} sensibles a dihidropiridinas y algunos canales de Na^+ (v. II, 2.5).

Por último, los segundos mensajeros generados en el citoplasma tras la activación de ciertos receptores pueden influir después sobre los canales dependientes del voltaje, como ocurre con algunos canales de Ca^{2+} que son activados tras la formación de AMPc en respuesta a la activación de los β-adrenoceptores.

Existe gran similitud estructural entre estos canales. Todos ellos están conformados por varias unidades proteicas que se asocian formando un complejo que abarca

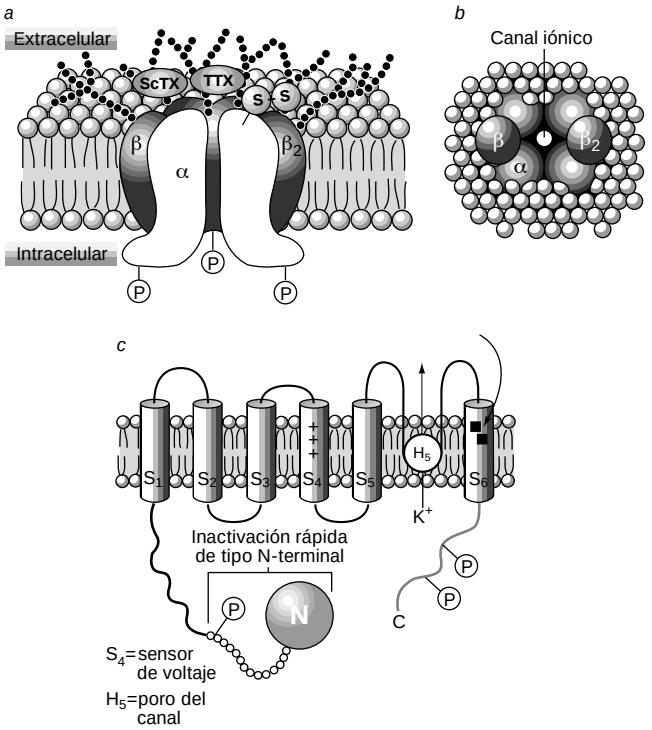


Fig. 3-3. Estructura de canales iónicos dependientes del voltaje. *a* y *b)* Canal de Na^+ compuesto por tres subunidades: α, β_1, β_2; la subunidad α forma el poro del canal, como se aprecia en una sección transversal *(b)*. TTX y ScTX son los sitios de fijación de la tetrodotoxina y toxina de escorpión. S-S son puentes disulfuro entre α y β_2. P indica los sitios de fosforilación posible por proteín-cinasas. *c)* Unidad básica de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (Kv) dependientes del voltaje, que muestra los seis segmentos transmembranales (S_1-S_6). S4 muestra su calidad de sensor de voltaje (cargas positivas de lisina y arginina). Los residuos H_5 conforman el tapiz de la pared del canal. La proteína α del canal de Na^+ y la α_1 del de Ca^{2+} están constituidas por cuatro unidades básicas repetidas que se disponen en forma circular para conformar el canal. El canal de K (Kv), en cambio, está constituido por cuatro unidades básicas que son independientes y tienen que asociarse para formar el canal. La estructura N-terminal de la proteína es la región que participa en la inactivación rápida del canal, ocluyendo la vía de flujo iónico.

todo el grosor de la membrana e incluso protruye por fuera y por dentro de ella (fig. 3-3). En el caso de los canales de Na^+ y de Ca^{2+}, una de estas subunidades es la más grande e importante, y está dispuesta de tal manera que su secuencia de aminoácidos atraviesa la membrana varias veces y conforma en su interior el canal por el cual pasa el ion. Al ser transmembranal, una parte sustancial de la proteína, de carácter hidrófobo, se encuentra en la membrana en el ambiente de la bicapa lipídica; otra porción es extracelular y está ampliamente glucosilada, y otra es citoplásmica, pudiendo sufrir modificaciones bioquímicas (p. ej., fosforilación por diversas cinasas) que van a regular la actividad del canal.

Otro elemento de similitud entre estos canales es el modo parecido en que se disponen las estructuras primaria y secundaria en la región transmembranal de cier-

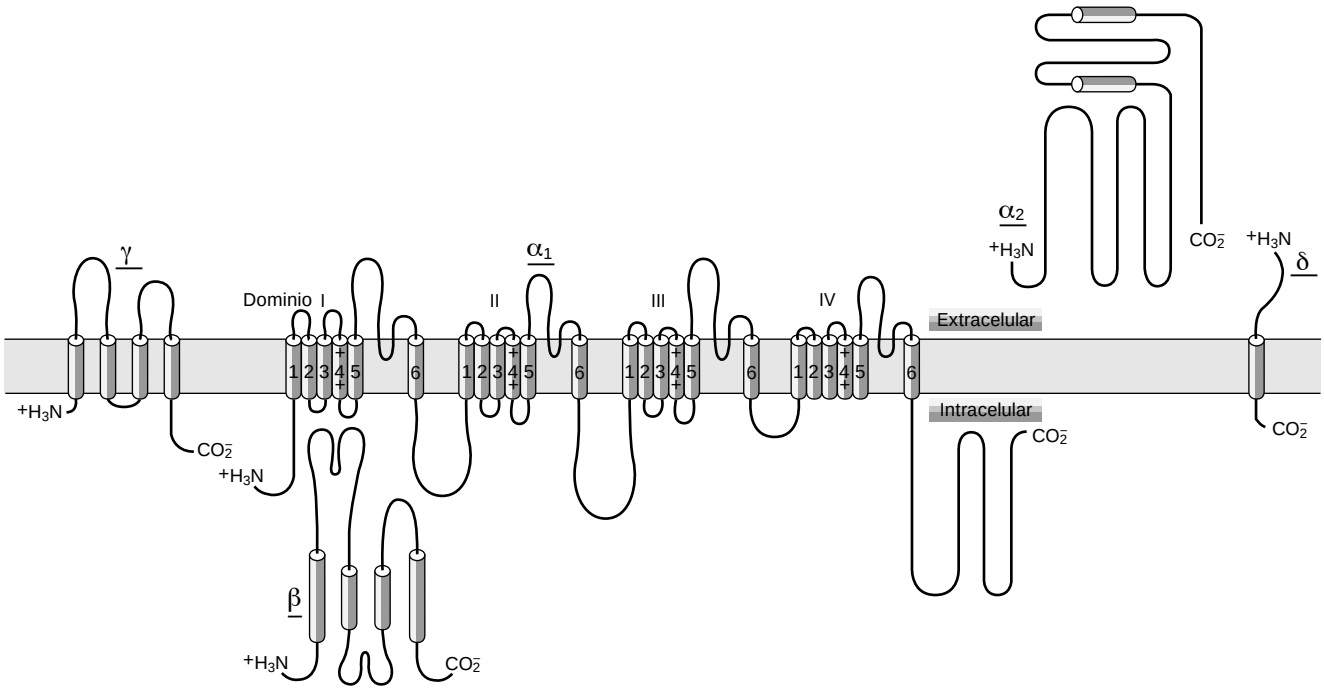


Fig. 3-4. Canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje. La subunidad α_1 muestra los cuatro dominios o unidades básicas indicadas en la figura 3-3. Se aprecia la colocación aproximada de las demás subunidades α_2, β, γ y δ.

tas subunidades. Así, la subunidad α del canal de Na^+ y la α_1 del canal de Ca^{2+}, que son las más decisivas, muestran cuatro dominios en los que la secuencia de aminoácidos y la colocación global de los elementos hidrófilos e hidrófobos son enormemente parecidas (fig. 3-4). Cada dominio, a su vez, tiene seis segmentos hidrófobos transmembranales, S_1-S_6, que se disponen en estructura α-helicoidal. Los cuatro dominios están colocados en la membrana de tal forma que algunos de sus segmentos transmembrana miran hacia dentro y conforman la pared del canal; de este modo, cada dominio aporta un cuarto del canal. Los segmentos S_5 y S_6 de cada dominio están colocados alrededor del poro como las tablas o duelas de un barril. Entre los segmentos S_5 y S_6 se encuentra una cadena peptídica denominada asa P o H_5 que se proyecta hacia el poro del canal lleno de agua y lo tapiza.

Los canales de K^+ dependientes del voltaje (Kv) difieren del modelo anterior. Están compuestos por cuatro subunidades diferentes y separadas; cada una de ellas posee un único motivo de seis segmentos transmembrana. Las cuatro subunidades se ensamblan para formar el poro central en un proceso que determina las propiedades básicas de abertura y cierre, y las características de permeabilidad de este tipo de canal. La porción N-terminal es la región que participa en el proceso de inactivación rápida del canal.

Para que la proteína pueda responder a las alteraciones del potencial de membrana debe contener dentro de su campo eléctrico (es decir, dentro de la membrana) unos residuos de aminoácidos que estén cargados o que se comporten como un dipolo. Esta región es el *sensor de voltaje*; cuando el potencial cambia, el campo eléctrico crea una fuerza en el sensor que le obliga a modificar físicamente su disposición y abrir el canal. El segmento que se comporta como sensor de voltaje es el transmembrana S_4 que consiste en una serie de residuos cargados positivamente (mayoría de arginina), separados uno de otro por residuos hidrófobos (fig. 3-3). Una vez activado el canal, la duración de su abertura está controlada por la compuerta de inactivación situada en la salida citoplásmica del poro. La estructura de esta compuerta, que pertenece a la subunidad α, difiere según el tipo de canal; puede ser un pequeño segmento que une los dominios III y IV en el de Na^+ o zonas N-terminales en el de K^+ (fig. 3-3).

Como es de suponer, el alto grado de homología sugiere que los canales dependientes del voltaje han ido evolucionando a partir de una proteína ancestral común. Puesto que los canales de K^+ son los más sencillos y aparecen ya en levaduras y otros procariotas, se los considera los canales originarios. A partir de ellos surgirán los canales de Ca^{2+}, que aparecen en protozoos más evolucionados, y los de Na^+, que sólo están presentes en organismos multicelulares.

1.1. Canales de Na^+

Su abertura origina en la membrana celular la entrada masiva de Na^+ y la consiguiente despolarización en forma de potencial de acción o espiga. La densidad del canal varía según el tipo de célula y su ubicación: es de 35 a 500 sitios/μ^2 en membranas de fibras amielínicas, mientras que llega a ser de varios miles en el nódulo de Ranvier.

Está formado por varias subunidades proteicas transmembrana, ampliamente glucosiladas (hasta el 30 %), pero según la ubicación del canal su composición puede ser algo diferente. La subunidad más voluminosa y esencial, que forma el conducto del canal propiamente dicho, es la α (260 kD) (fig. 3-3); su conformación y disposición en la membrana han sido descritas anteriormente, y su porción citoplásmica puede ser fosforilada por la proteín-cinasa A. Las subunidades β_1 (36 kD) y β_2 (33 kD) se encuentran en los canales de Na^+ obtenidos de cerebro de mamífero, mientras que los derivados de músculo esquelético carecen de subunidad β_2; la subunidad β_1 posee un solo segmento transmembrana. Sin embargo, las funciones de las proteínas β son menos conocidas; de hecho, la inyección de ARNm exclusivo de unidad α en ovocitos de *Xenopus* genera la expresión de un canal de Na^+ normal, lo que significa que las subunidades β no son esenciales en sentido estricto para que el canal funcione, pero bien pueden tener un papel modulador específico según el tejido en que el canal esté situado.

La selectividad del canal de Na^+ se basa en su capacidad para discriminar este ion frente a los otros. Para ello, el canal se comporta, en primer lugar, como si tuviera un filtro o sitio de reconocimiento que seleccionase en función del tamaño. En la pared interna del canal hay residuos de aminoácidos polares o cargados que sustituyen al agua (ácido glutámico, ácido aspártico, serina y treonina). El ácido glutámico está situado en puntos equivalentes de dos de los cuatro dominios que constituyen el poro, mientras que en los otros dos hay moléculas de lisina y alanina. Las cargas negativas de los carboxilos del ácido glutámico, que están localizadas en la boca externa del poro, son el primer escollo en el proceso de selección para atraer cationes y rechazar aniones. Además, no pueden pasar cationes con un diámetro superior a $0{,}3 \times 0{,}5$ nm de diámetro y los que tienen un diámetro menor sólo lo harán si pierden las moléculas de agua que los rodean. En este sentido, tanto los grupos carboxílicos como los átomos de oxígeno que tapizan el poro se comportan como sustitutos del agua para hidratar el ion, pero su eficacia varía según la naturaleza del ion. La lisina y la alanina también condicionan el paso del Na^+ hasta el punto de que su sustitución mediante mutación génica convierte el canal de Na^+ en otro de Ca^{2+}.

Los canales de Na^+ dependientes del voltaje presentan sitios de fijación específica para determinadas toxinas de animales inferiores (sitios alostéricos). Su fijación a la subunidad α suele ser bastante firme y provoca fenómenos de bloqueo (p. ej., tetrodotoxina y saxitoxina) o de activación (p. ej., batracotoxina, veratridina y aconitina) (fig. 3-3 *a*).

1.2. Canales de Ca^{2+}

Los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se encuentran en la membrana celular y en membranas intracelulares de múltiples tejidos: músculo cardíaco, músculo esquelético (túbulos transversos), músculo liso, células endocrinas, células nerviosas y células gliales. Mediante técnicas diversas, especialmente de *patch-clamp*, se han identificado cinco subtipos (L, N, P, Q y T) cuyas características funcionales se explican en el capítulo 37. Sus cinéticas de abertura y cierre son distintas, como lo es también la selectividad con que permiten la asociación de determinadas moléculas —fármacos y toxinas— que en su mayor parte bloquean el canal (v. tabla 37-1). Los N y P sólo están en neuronas, mientras que los T y L están en neuronas, miocitos cardíacos, células musculares lisas y células endocrinas. Sus funciones son también diferentes. Por ejemplo, los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en neuronas y la liberación de sus neurotransmisores; los canales L intervienen en la despolarización y contracción de la célula cardíaca y la célula muscular lisa.

El canal de Ca^{2+} de tipo L es sensible a varios productos químicos que lo bloquean, entre los que destacan las dihidropiridinas (v. cap. 37). Este canal, presente en el sistema T muscular (entre otros sitios) consta de cinco subunidades: α_1, α_2, β, γ y δ (fig. 3-4). La α_1 es una proteína glucosilada (212 kD) que contiene el canal; presenta gran homología con la α del canal de Na^+: cuatro dominios (I-IV), cada uno de los cuales es homólogo al de los canales de Na^+, y cada dominio posee igualmente seis segmentos transmembranales (S_1-S_6), siendo el S_4 el sensor de voltaje. La subunidad α_1 también puede ser fosforilada por diversas cinasas y fija a las dihidropiridinas en el dominio citosólico adyacente a IV S_6. Está unida a la subunidad α_2 (143 kD) y a la δ (27 kD), ambas también glucosiladas, por puentes disulfuro. La subunidad β (54 kD) ni está glucosilada ni tiene dominios hidrófobos, mientras que la γ (30 kD) posee ambas características. Existe similitud entre la subunidad β_1 del canal de Na^+ y la γ del canal de Ca^{2+}, tanto por su tamaño como por su grado de hidrofobia y de glucosilación. Mediante técnicas de reconstitución se ha comprobado que, para que el canal funcione, basta el ensamblaje de las subunidades α_1, β y γ; las otras pueden servir de reguladoras.

Aunque los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje son activados por cambios de potencial, su actividad es regulada positiva o negativamente por numerosos mediadores (neurotransmisores, neuromoduladores, etc.). Esta acción reguladora ejecutada por un mediador puede llevarse a cabo mediante una proteína G que interactúa directamente con el canal o bien, de forma indirecta, mediante la producción intracelular de segundos y terceros mensajeros que después operan sobre la porción intracelular del canal (v. II, 2.5). Pero cada vez es más evidente la relación estrecha y directa entre las subunidades de ciertas proteínas G y los canales de Ca^{2+}, sobre los que actúan de forma activadora o inhibidora, por lo que es posible que muchos mediadores modulen la actividad de los canales de Ca^{2+} mediante mecanismos dependientes de proteínas G (p. ej., GABA que actúa sobre receptores $GABA_B$, opioides que actúan sobre receptores κ, etc.).

1.3. Canales de K^+

A diferencia de lo que ocurre con otros iones, las corrientes de K^+ varían extraordinariamente en su cinética, su dependencia del voltaje, su conducta y su modificabilidad por diversas sustancias químicas. A menudo se encuentran corrientes distintas de K^+ en la misma célula, lo que indica que su diversidad no se basa en las diferencias existentes entre una célula y otra, y aunque existen canales de Na^+ y de Ca^{2+} en células no excitables, los de K^+ se caracterizan por existir de forma abundante en casi cualquier célula eucariota.

La diversidad de canales de K^+ se traduce en la variedad de sus propiedades de excitación y conductancia. En relación con los canales de K^+ dependientes del voltaje (Kv), como ya se ha indicado anteriormente, poseen un solo dominio en lugar de los cuatro de las subunidades α en los canales de Na^+ y Ca^{2+}, pero es estructuralmente análogo a uno de los dominios de estos canales. La confluencia de cuatro dominios o subunidades independientes conforma el canal de potasio (fig. 3-5).

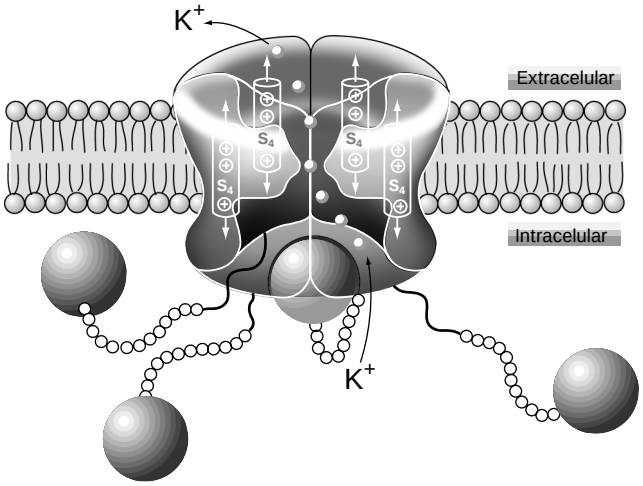


Fig. 3-5. Canal de K^+ (Kv) formado por la confluencia de cuatro unidades básicas independientes.

1.4. Canales iónicos asociados a nucleótidos cíclicos

Existen ciertos canales catiónicos que son activados directamente por nucleótidos cíclicos; son los fotorreceptores de conos y bastones sensibles al GMPc y los receptores de los cilios de neuronas olfativas sensibles al AMPc, pero en este caso los nucleótidos no actúan mediante mecanismos intermedios, como la fosforilación de proteínas (v. II, 2), sino de manera directa mediante fijación de la molécula nucleotídica a un dominio citoplásmico del canal. Se trata de canales activados por ligandos y no por voltaje; debido a su estructura y sus características son más parecidos a los canales dependientes del voltaje.

En el caso de los fotorreceptores, el canal es una proteína de 63 kD cuyas porciones N y C-terminal son citoplásmicas; presenta seis segmentos hidrófobos transmembrana (al igual que una de las unidades de los canales dependientes del voltaje) y un séptimo próximo a la porción C-terminal al cual se fija el GMPc. Este último segmento presenta homología con los dominios de otras proteínas que también fijan el GMPc (p. ej., la proteín-cinasa GMPc-dependiente). El canal se cierra en respuesta a la luz impidiendo el flujo de Na^+ y Ca^{2+}. La luz favorece la actividad de la guanilciclasa, la formación de GMPc y su fijación a este canal.

2. Canales iónicos asociados a receptores

Son canales cuya abertura o cierre se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando con un receptor situado en la membrana de la célula (fig. 3-1 *a*). En la actualidad se distinguen dos tipos: *a)* canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de una misma proteína; lógicamente, el «dominio» receptor está situado en la porción extracelular de la molécula, en un lugar de fácil acceso para el ligando y *b)* canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de proteínas diferentes, si bien ambas se encuentran acopladas por diversos elementos transductores, entre los cuales destacan las proteínas fijadoras de GTP (proteínas G, v. más adelante) y los segundos mensajeros citoplásmicos provocados tras la activación por ligandos. En este momento interesan los primeros, mientras que los segundos serán analizados más adelante cuando se estudien las acciones de los segundos y los terceros mensajeros.

Los canales que poseen un receptor en su molécula, cuya activación abre o cierra el canal, muestran algunas características comunes, independientemente del ligando que lo active y del ion para el cual esté especializado, por lo que se puede hablar de una superfamilia de proteínas. Son proteínas grandes compuestas por cinco subunidades que se ensamblan organizadamente dentro de la membrana. Estas subunidades, sin embargo, son muy heterogéneas en su composición aunque pueden presentar cierta homología; están presentes en forma única (homomérica) o repetida varias veces (heteromérica). La heterogeneidad no se presenta sólo en función del ligando que activa ese canal, sino que canales activados por un mismo ligando y asociados a un mismo ion muestran combinaciones de subunidades distintas en diversos sitios del organismo, lo que origina gran diversidad de miembros dentro de la familia.

Cada una de las subunidades es una proteína independiente de longitud diversa, pero presentan rasgos comunes. Su extremo N es extracelular y el C es intracelular. Entre ambos se dispone la cadena de aminoácidos que da lugar a cuatro segmentos transmembrana (M_1-M_4), de los cuales el segmento M_2 al parecer forma la pared del canal. Es posible que en el caso del receptor glutamatérgico AMPA (v. más adelante) los segmentos transmembrana sean tres en lugar de cuatro.

Algunos de estos canales se caracterizan, además, por poseer en sus subunidades proteicas dominios específicos de fijación que, al ser ocupados por determinados compuestos, modulan la funcionalidad del conjunto; esto ocurre, por ejemplo, con el receptor $GABA_A$ y el glutamatérgico NMDA, como después se explicará. Por último, algunas de las proteínas subunidades pueden ser fosforiladas, lo que modificará la funcionalidad del canal (p. ej., inactivación).

Debido a la estrecha relación entre activación del receptor y abertura del canal, la latencia entre ambas es muy corta (mseg); igualmente, la disociación del ligando de su receptor provoca el cierre inmediato del canal, de ahí que estos receptores sirvan para emitir señales que exigen una rápida respuesta, especialmente en el sistema nervioso. Por último, estos receptores sufren también procesos de rápida desensibilización cuando permanecen expuestos de forma continuada a su ligando, lo que limita y, en cierto modo, protege la intensidad de la respuesta.

La activación del receptor despolarizará o hiperpolarizará la membrana en la que se encuentra, según sea el movimiento iónico que genere. Son despolarizantes: *a)* el receptor nicotínico cuya activación por la acetilcolina abre el canal y facilita la entrada de Na^+ (y en menor grado la de otros iones); *b)* el receptor 5-HT_3 cuya activación por la 5-hidroxitriptamina permite la entrada de cationes monovalentes, y *c)* los receptores ionotropos del glutamato asociados a canales de Na^+ y K^+ (AMPA y kainato), y a canales de Na^+ y Ca^{2+} (NMDA). El receptor $GABA_A$ activado por el ácido γ-aminobutírico permite el paso del Cl^- y será hiperpolarizante o despolarizante según el tipo de transferencia del ion.

2.1. Canal de Na^+: receptor nicotínico

Es el canal asociado al receptor colinérgico de naturaleza nicotínica (v. caps. 13 y 17). En realidad, no es un canal específico para el Na^+ ya que la activación provocada por la acetilcolina genera también cambios en la conductancia de otros cationes, como el K^+ y el Ca^{2+}. Las corrientes iónicas provocadas por la abertura del canal causan en la membrana postsináptica un potencial de acción limitado (EPSP), de intensidad proporcional al número de moléculas de acetilcolina liberadas; si esta despolarización alcanza el valor umbral, produce la despolarización masiva del potencial de membrana en forma de espiga, originada por la activación y la abertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje antes descritos (v. ilustración de este fenómeno en la fig. 17-2).

El receptor nicotínico es una proteína pentamérica transmembranal (unos 280 kD). El receptor prototipo del órgano eléctrico de *Torpedo* contiene cuatro subunidades (α, β, γ y δ) de las que la α se encuentra duplicada (fig. 3-6). Las cuatro subunidades poseen una secuencia de aminoácidos con homologías hasta del 40 %, siendo la identidad máxima en las regiones hidrófobas. Esto indica que evolucionaron a partir de un gen común, si bien actualmente cada una es codificada por un gen distinto aunque relacionado. Todas ellas se organizan alrededor de la cavidad central que configura el canal iónico. El extremo N de la sub-

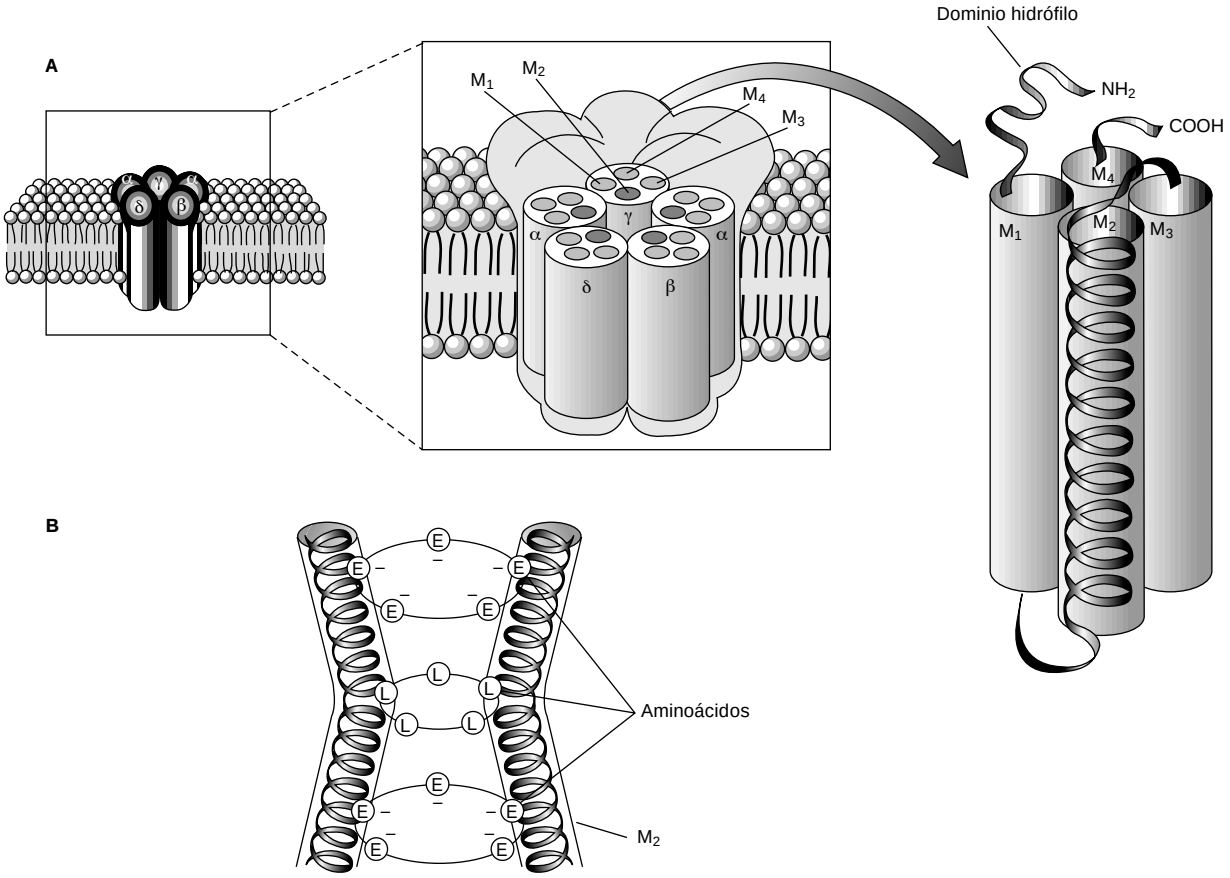


Fig. 3-6. Modelo de canal de Na^+ dependiente de receptor (colinérgico nicotínico). A) Disposición de las cinco subunidades (α2, β, γ y δ) y de los segmentos transmembranales M_1-M_4. B) Segmentos M_2 que constituyen las paredes del canal, con anillos de aminoácidos cargados negativamente (lisina y glutamato). (Modificado de Feldman et al, 1997.)

unidad α contiene el sitio que fija la acetilcolina con gran afinidad, de modo que son dos las moléculas de acetilcolina que tienen que unirse, cada una a un sitio de las subunidades α, para que el canal se abra eficazmente. Los cuatro segmentos transmembrana de cada subunidad tienen disposición α-hélice y el M_2 junto con el bucle que conecta M_3 y M_4 forman la superficie interna del canal. La selectividad para cationes se basa en los tres anillos de carga negativa que flanquean la región M_2 (fig. 3-6) y cada anillo está conformado por 3-4 cargas negativas proporcionadas por aminoácidos cargados negativamente (principalmente glutamato) de las diversas subunidades, hasta el punto de que si por manipulación genética se cambian tres aminoácidos del segmento M_2 de una subunidad α del receptor colinérgico por otros propios del segmento M_2 de la subunidad homóloga del receptor GABA, la selectividad por cationes se transforma en selectividad por aniones. La parte más estrecha del canal corresponde a la sección transmembranal, que puede ser de 0,65 nm frente a los 2,5 nm de la boca externa del canal.

Existen múltiples variantes y subvariantes de receptores nicotínicos en función de la composición y el número repetido de subunidades; se detallan en los capítulos 13 y 17.

2.2. Canal de Cl^-: receptores $GABA_A$ y glicina

Puesto que el gradiente de concentración de Cl^- está dirigido generalmente hacia el interior de la célula (al menos en la neuronal), la abertura de este canal produce un flujo de cargas negativas hacia el interior de la célula, provocando hiperpolarización. Estos canales estabilizan el potencial de la célula durante la activación de canales excitadores o, al producir hiperpolarización, reducen la despolarización espontánea y la descarga de las neuronas. Muchos de los procesos de transmisión de señales de carácter inhibidor en el sistema nervioso se deben, precisamente, a la inducción de corrientes en las que interviene el canal de Cl^-, produciendo inhibición presináptica o postsináptica (v. cap. 24). Los neurotransmisores responsables de la activación del canal son los aminoácidos γ-aminobutírico (GABA) y glicina. El GABA actúa de manera diferente según el tipo de receptor sobre el cual opera, pues hay dos tipos de receptores GABA: el A, ligado al canal de Cl^-, y el B, asociado a canales de Ca^{2+} y de K^+ por proteínas G. La glicina actúa de dos maneras radicalmente diferentes: mediante interacción directa con su receptor asociado a canales de Cl^- o como modulador heterótropo en receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (v. 2.3).

Receptor $GABA_A$. Muestra una simetría de cinco elementos, lo que sugiere una estructura pentamérica análoga a la del receptor nicotínico (fig. 3-7); cada subunidad posee los cuatro segmentos transmembrana, con el M_2 formando la pared del canal. Las subunidades pertenecen a cuatro familias: α, β, γ y δ; cada una de ellas tiene varias isoformas: 6 la α, 4 la β, 3 la γ y 1 la δ. Entre las cinco subunidades constituyen un complejo en que se encuentra el canal de Cl^- y los sitios a los que se fijan diversos compuestos (benzodiazepinas, barbitúricos y etanol) con capacidad para modular la actividad del canal. El complejo es glucosilado y tiene un peso molecular de 275 kD. Aunque las posibilidades de combinación de las subunidades y sus isoformas son muy altas, en la realidad la estequiometría más frecuente es de 2 subunidades α, 1 β y 2 γ; y en cuanto a las isoformas, las más frecuentes son las α_1, β_2 y γ_2, pero existen variantes tanto en la estequiometría como en las isoformas utilizadas, distribuidas por todo el sistema nervioso: hay una marcada heterogeneidad del receptor $GABA_A$.

La especificidad iónica del canal ha sido determinada por medio de experimentos de permeabilidad. Aunque el canal excluye de modo definitivo a cationes, es permeable a otros aniones además del Cl^-: bicarbonato, acetato, etc., pero en condiciones fisiológicas el cloro es el ion que penetra por el poro cuyo diámetro es de unos 0,5 nm. Entre M_3 y M_4 existe un dominio intracelular cuyo tamaño y secuencia son específicos para cada subunidad, y sobre la cual se ejercen los mecanismos reguladores intracelulares, siendo susceptible de fosforilación por diversas cinasas. La porción C-terminal es también extracelular.

El GABA se fija a la subunidad β, aunque su acción sólo se expresa si están presentes las subunidades α y β, pero lo más característico de este receptor es la existencia en sus subunidades de sitios a los que se pueden fijar diversas moléculas que, al provocar cambios alostéricos de dichas subunidades, se convierten en elementos reguladores del estado del canal (benzodiazepinas, barbitúricos, ciertos esteroides, etc.). Su mecanismo es explicado en los correspondientes capítulos.

Receptor glicina. Al igual que los demás canales asociados a receptores, el receptor glicinérgico (GlyR) está formado por cinco subunidades que abarcan el grosor de la membrana y forman en su centro el canal, selectivo también para el Cl^-. El pentámero está formado por subunidades que son de tres tipos: las glucoproteínas α (48 kD) y β (58 kD), y la gefirina (93 kD) (fig. 3-8). Las dos primeras poseen una extensa porción N-terminal extracitoplásmica, cuatro segmentos transmembrana y un gran bucle intracelular entre M_3 y M_4. Se han aislado varias isoformas y variantes de la subunidad α, debidas a procesos de corte y empalme. El receptor pentamérico puede estar formado por subunidades α solas o por subunidades α y β; la gefirina, de ubicación enteramente citoplásmica, se une a la región citoplásmica de la subunidad β, por un lado, y a la tubulina, por el otro. A lo largo del desarrollo, existe una modificación en la naturaleza de las subunidades que conforman el canal: de ser homomérica α en el período fetal pasa a ser heteromérica α/β en el adulto.

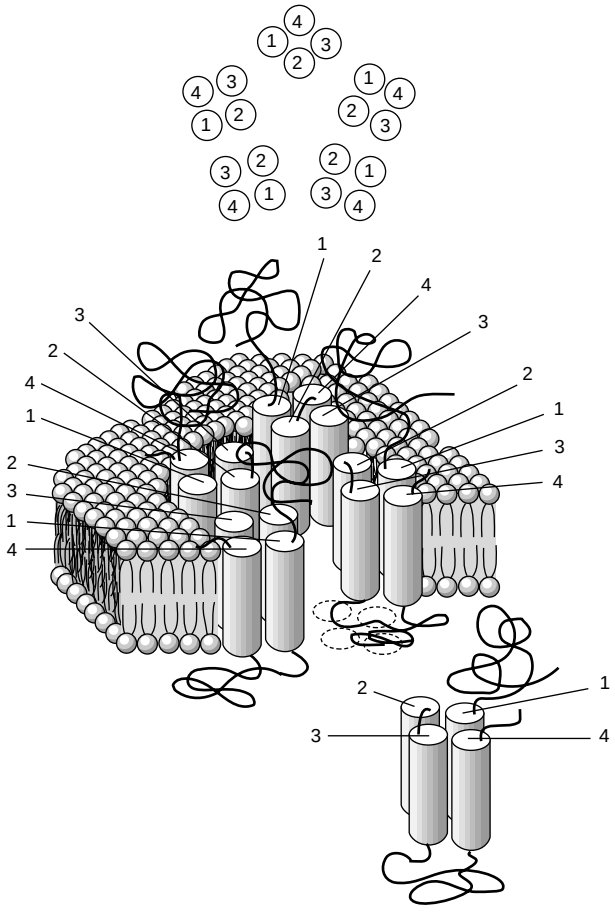


Fig. 3-7. Modelo de receptor $GABA_A$.

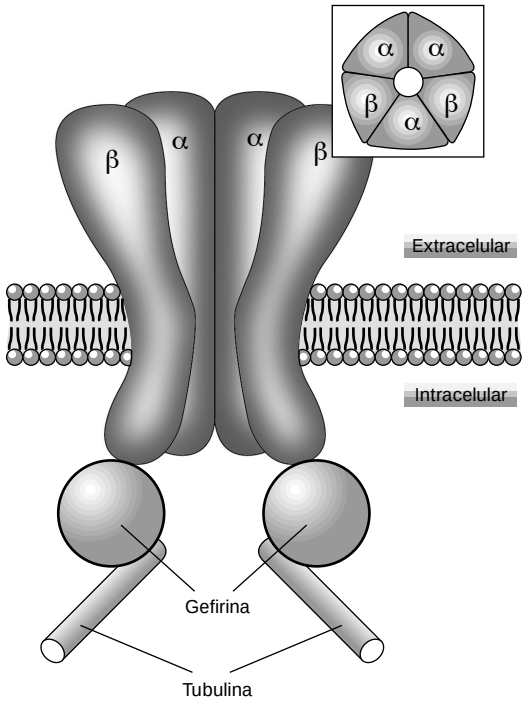


Fig. 3-8. Modelo de receptor de glicina (GlyR) en el adulto. La subunidad periférica gefirina asegura la fijación del receptor al citosqueleto (tubulina).

Tanto los aminoácidos agonistas glicina y β-alanina como el alcaloide antagonista estricnina se fijan a la subunidad α. Al igual que los demás canales asociados a receptores, el GlyR puede ser desensibilizado por procesos de fosforilación provocados por proteín-cinasas y tirosín-cinasas (v. más adelante).

2.3. Canales asociados al receptor glutamato/aspartato

El glutamato, el aspartato y otros aminoácidos que contienen azufre se comportan como neurotransmisores excitadores en el sistema nervioso central. Provocan respuestas excitadoras merced a la activación de receptores, de los cuales se distinguen varios tipos en función del comportamiento electrofisiológico y de la respuesta a ligandos agonistas y antagonistas. Tres de estos tipos son de carácter ionotropo, es decir, incorporan canales iónicos dentro del complejo molecular del receptor, y uno es de carácter metabotropo, así denominado porque su activación se asocia a la activación de una fosfolipasa C mediante un mecanismo asociado a la proteína G (v. II). Los receptores de carácter ionotropo se denominan de acuerdo con el análogo de aminoácidos que se comporta como agonista más específico: el *NMDA* (N-metil-D-aspartato), el *AMPA* (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazolpropiónico), antes denominado ciscualato, y el *kainato,* por fijar ácido kaínico.

En principio se acepta que los tres receptores ionotropos pertenecen a la superfamilia de receptores/canales asociados a un ligando, aunque existen algunas peculiaridades que conviene señalar. El *receptor AMPA* es un canal de cationes que no discrimina entre Na^+ y K^+, pero lo hace para el Ca^{2+}. Se conocen hasta ahora cuatro subunidades denominadas Glu_1 a Glu_4, con longitudes de 862 a 889 aminoácidos. Cada una de ellas presenta dos variantes debidas a procesos de corte y empalme del ARNm, que se diferencian en 38 aminoácidos.

Una de ellas *(flip)* es desensibilizada por los agonistas más lentamente. Es posible que este receptor, en lugar de las cuatro regiones transmembrana características de esta superfamilia, sólo tenga tres y la M_2 se encuentre totalmente fuera de la membrana en la región citoplásmica o forme una pequeña asa parcialmente introducida en la membrana. El receptor es regulado por mecanismos de fosforilación provocada por diversas cinasas.

El ácido kaínico provoca corrientes no desensibilizantes cuando activa los receptores AMPA, pero se fija también a otros receptores cerebrales en los que provoca corrientes que rápidamente se desensibilizan: éstos son los denominados *receptores kainato*, selectivos también para Na^+ y K^+. Se han aislado cinco subunidades (Glu_5, Glu_6, Glu_7, ka_1 y ka_2), con longitudes de 884 aminoácidos, que también pueden ser fosforiladas.

El *receptor NMDA* (activado selectivamente por el N-metil-D-aspartato) está asociado a un canal que, además de permitir el flujo de Na^+ y K^+, también es permeable para el Ca^{2+}, por lo que su activación desencadenará además respuestas derivadas del incremento de calcio intracelular (v. más adelante). Este receptor muestra varias singularidades (fig. 3-9). Es altamente sensible al Mg^{2+}: en situación de reposo, los receptores NMDA son escasamente afectados por los agonistas si existen concentraciones submilimolares de Mg^{2+}, pero cuando la membrana es despolarizada, el bloqueo por Mg^{2+} deja de ser activo y el canal se abre en respuesta al agonista. Esto significa que el Mg^{2+} muestra afinidad por un sitio que se encuentra situado en la profundidad del canal; esta afinidad disminuye conforme la membrana se despolariza, lo cual significa que para que un receptor NMDA pueda ser activado por un agonista, la célula ha de ser previamente despolarizada (p. ej., por activación previa de un receptor no-NMDA).

Además, el receptor NMDA contiene varios sitios de regulación. Uno de ellos ha de ser ocupado obligadamente por la glicina para que el receptor pueda ser activado por un agonista, comportándose así como un coagonista; la D-serina muestra similar actividad. El segundo sitio de regulación fija determinados compuestos (fenciclidina o PCP, ketamina, dizocilpina o MK801) que antagonizan selectiva, pero no competitivamente, la activación producida por NMDA. Su utilización es uso-dependiente, lo que significa que estos compuestos sólo son activos si el receptor ha comenzado a estar estimulado. Los otros sitios de regulación son para el Zn^{2+} que bloquea el canal con independencia de su estado de actividad y para poliaminas (espermina y espermidina) que facilitan la activación del canal.

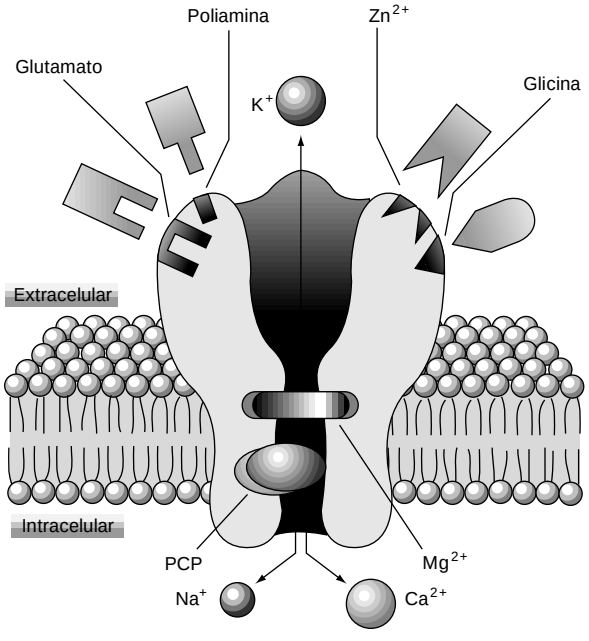


Fig. 3-9. Receptor glutamatérgico NMDA y sitios de reconocimiento para diversos elementos (v. el texto).

El clonaje de receptores NMDA ha caracterizado la familia del receptor con subunidad $NMDA_1$ o NR_1 (del que existen al menos 9 isoformas) y otra familia de cuatro subunidades (NR_{2A}-NR_{2D}), con escasa homología entre ambas familias. Es posible que los receptores nativos NMDA consten de una combinación de subunidades pertenecientes a $NMDA_1$ y $NMDA_2$.

Como consecuencia de todas estas peculiaridades del canal receptor NMDA, su cinética es más compleja. Se abren y se cierran más lentamente en respuesta a la activación por glutamato y de hecho contribuyen al potencial postsináptico excitador en fases tardías, aumentando su respuesta conforme la célula es más despolarizada, ya que entonces suprime la acción bloqueante del Mg^{2+}. Una vez activado el canal y dado que permite la entrada de Ca^{2+}, se activarán muchos mecanismos dependientes de Ca^{2+} intracelulares, que amplificarán y complicarán la respuesta a través de segundos y terceros mensajeros (v. cap. 24).

Los receptores *metabotropos* están asociados a proteínas G y a través de ellas a gran número de sistemas efectores a los que activan o inhiben según sea la naturaleza del mecanismo mediador. Son denominados $mGluR_1$ a $mGluR_8$ y, en función de la homología de su estructura (típica, asimismo, del receptor asociado a proteína G que se analiza posteriormente), se agrupan en tres grupos fundamentales (I-III). Algunos de los sistemas efectores influyen sobre la actividad de diversos canales iónicos, especialmente de K^+ y de Ca^{2+} (v. cap. 24).

2.4. Canal catiónico asociado al receptor 5-HT_3

Entre los múltiples subtipos de receptores sensibles a la 5-hidroxitriptamina (5-HT, v. cap. 19), el $5\text{-}HT_3$ es el único cuya estimulación produce la activación directa de canales catiónicos que originan despolarización. Como el receptor se encuentra ampliamente representado en membranas neuronales, tanto pre como postsinápticas, su estimulación provoca la activación neuronal con generación de potenciales y liberación de neurotransmisores. De los datos conocidos, su estructura se asemeja a la de los demás receptores asociados a canales iónicos: ensamblado pentamérico, con las subunidades dispuestas simétricamente alrededor de una cavidad central. Existe gran heterogeneidad de formas dependiendo de la localización del receptor y de la especie animal en que se encuentra.

3. Otros canales iónicos

Sin ánimo de agotar la descripción de todos los canales iónicos que existen en el organismo, por su importancia farmacológica destacan algunos que es preciso señalar.

3.1. Canales epiteliales de Na^+ (ENaC)

Están situados en las membranas apicales o externas de múltiples epitelios que poseen la propiedad de facilitar el movimiento de Na^+ a través de estas membranas, como primer paso en el proceso de transporte transepitelial de este ion. Se encuentran en la piel de anfibios, en las células principales del tubo colector renal en su porción cortical, vejiga urinaria, tubo digestivo (p. ej., el colon), glándulas sudoríparas y salivales, endotelio de las vías respiratorias y otras estructuras.

Posiblemente se trate de una familia con varios miembros. El primero que fue clonado pertenecía al epitelio de colon de rata, habiéndose identificado un canal de Na^+

con tres subunidades homólogas denominadas α, β y γ-rENaC. Es característica de este canal su sensibilidad a la amilorida, compuesto que lo bloquea selectivamente (v. cap. 47). Posteriormente se han clonado ENaC en otras especies, incluida la humana, y se han identificado otras subunidades. La actividad de algunos de los canales pertenecientes a esta familia es estimulada por la aldosterona, lo que explica la acción facilitadora de esta hormona sobre el transporte de Na^+ en el túbulo renal. Trastornos genéticos que producen mutaciones en α o β-ENaC originan el seudohipoparatiroidismo de tipo I o enfermedad de Liddle. Existe otra enfermedad en que también desempeña cierto papel el ENaC: la fibrosis quística, en la que hay una modificación genética del transportador CFTR (v. más adelante). Es posible que la mutación originada en esta proteína reguladora deprima la regulación del canal de Na^+ y ello derive en un exceso de actividad con reabsorción excesiva de Na^+ y agua. Ésta es la razón del empleo de amilorida como coadyuvante al tratamiento de la fibrosis quística (v. capítulo 43).

3.2. Canales de K^+ rectificadores de entrada (Kir)

A diferencia de los canales Kv, antes expuestos, existen otros canales de K^+ caracterizados por generar corrientes rectificadoras de entrada (Kir); determinan potenciales transmembrana en reposo de la mayoría de las células porque se encuentran abiertos en situación de equilibrio. Actúan en neuronas, células cardíacas durante la fase de repolarización, células musculares, etc. Sus moléculas han sido clonadas y se conocen al menos seis subfamilias, cada una de las cuales tiene varios miembros. Al igual que los Kv, están formados por tetrámeros, pero las subunidades son más sencillas: carecen de los segmentos S_1-S_4, de forma que las dos restantes rodean el poro formado por el segmento H_5 y forman el canal.

Dentro de este grupo de canales destacan dos: el canal de K^+ sensible a ATP (K_{ATP}) y el asociado al receptor muscarínico de la acetilcolina (K_{ACh}). El K_{ATP} está compuesto por un complejo multimérico de subunidades que conforman un Kir de la subfamilia Kir_6 ($Kir_{6.2}$) y una proteína que se comporta como receptor sensible a las sulfonilureas (SUR_1). Ambos elementos se expresan por genes distintos situados en el cromosoma 11p.15.1. El canal en su conjunto es activado por el ATP intracelular y es inhibido por los fármacos sulfonilureas, sustancias que facilitan la liberación de insulina en las células β del páncreas, precisamente como consecuencia de este cierre del canal (v. explicación en el cap. 54). Otros fármacos, en cambio, abren este canal situado en el músculo liso vascular, como son el diazóxido, el pinacidil, etc.; al hiperpolarizar la célula, reducen la actividad del canal de Ca^{2+} y relajan el músculo, reduciendo así el tono vascular (v. cap. 39).

El canal K_{ACh} es un complejo multimérico formado por dos subunidades: $Kir_{3.1}$ y $Kir_{3.4}$ ($GIRK_1$ y $GIRK_4$ de la nomenclatura antigua). Este canal es activado tras la estimulación de un receptor colinérgico muscarínico situado en el corazón, receptor asociado a una proteína G (v. más adelante); lo peculiar es que, a diferencia de otros muchos casos, el complejo formado por las subunidades βγ, y no por la α, estimula directamente el canal.

B. SISTEMAS DE COTRANSPORTE Y ANTITRANSPORTE

Son sistemas que acoplan el transporte de un ion *a favor de* su gradiente electroquímico con el movimiento de otra u otras sustancias (iones, glucosa, etc.) que van *en contra de* su propio gradiente. Si el transporte de ambas sustancias va en la misma dirección, se habla de cotransporte y si lo hacen en sentido contrario, se denomina antitransporte.

Importantes nutrientes y sustancias (aminoácidos y glucosa) son transportados por mecanismos de cotransporte con Na^+ en diversos epitelios: mucosa digestiva y túbulo renal. Pero para que el Na^+ fluya a favor de su gradiente electroquímico, es preciso que en la célula epitelial haya otros mecanismos celulares que lo promuevan. Suelen ser bombas de Na^+ (ATPasas, como se expondrá más adelante) que se encuentran ubicadas en otras partes de la membrana celular; por ejemplo, si el cotransporte tiene lugar en la membrana luminal del epitelio (la que da al exterior), la bomba de Na^+ puede estar en la membrana basolateral.

Desde el punto de vista de la posible acción farmacológica, existen destacados mecanismos de cotransporte. En las células de la nefrona, además del cotransporte Na^+-glucosa y Na^+-aminoácidos del túbulo proximal, funciona en el epitelio grueso de la rama ascendente del asa de Henle el cotransporte Na^+-Cl^--$2K^+$, y en el túbulo contorneado distal, el cotransporte Na^+-Cl^-; estos dos cotransportes son selectivamente inhibidos por distintas familias de fármacos que se comportarán como diuréticos (v. cap. 47). Existen, además, otros procesos de cotransporte ubicados a lo largo de la nefrona, como son el Na^+-Pi y el Na^+-HCO_3^-.

En el sistema nervioso deben señalarse sistemas de cotransporte de extraordinaria importancia fisiológica y farmacológica. En la membrana de las terminaciones nerviosas de sistemas de monoaminas y aminoácidos (noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA y colina) existe un cotransporte de Na^+-Cl^--neurotransmisor merced al cual el neurotransmisor es captado por la membrana desde el espacio sináptico y es introducido en la terminación nerviosa en contra de su gradiente (fig. 13-1). La energía es proporcionada al sistema por bombas de Na^+-K^+. En cambio, en los gránulos de las varicosidades presentes en las terminaciones monoaminérgicas y en las células cromafines, existe un sistema de antitransporte, por el que las monoaminas quedan almacenadas.

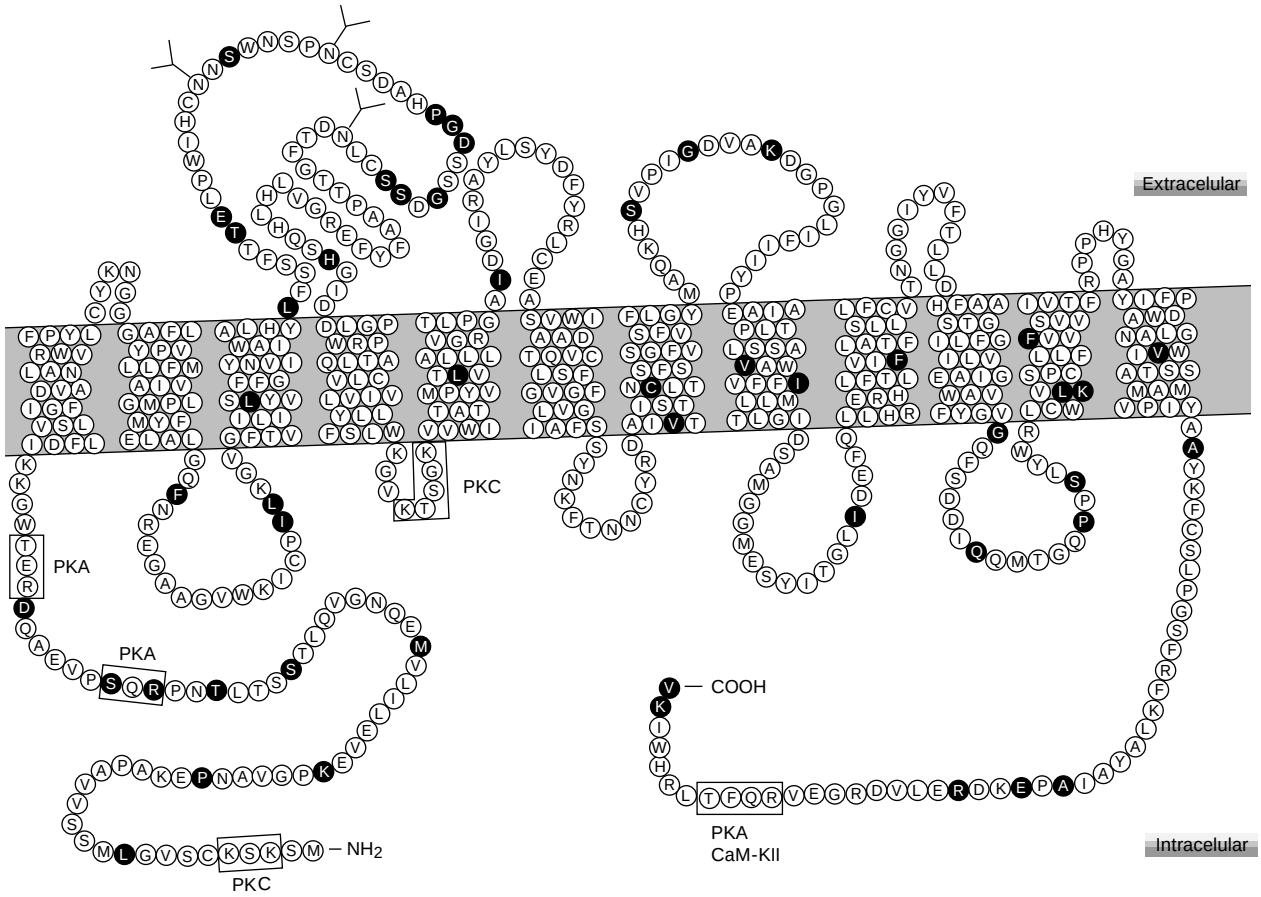


Fig. 3-10. Estructura de la proteína transportadora de dopamina en la especie humana. En negro se señalan los aminoácidos que difieren de la transportadora en la rata. Se muestran los sitios de fosforilación para diversas cinasas.

La membrana vesicular dispone de ATPasas que transfieren protones (H^+) desde el citoplasma hasta el interior de la vesícula, generando un gradiente de pH a través de la membrana (5,5 intragranular y 7 extragranular) junto con un gradiente eléctrico. El sistema de antitransporte H^+-monoamina consigue introducir la monoamina en el gránulo contra su gradiente de concentración en intercambio con un H^+ que sale del gránulo al citoplasma. Importantes fármacos serán capaces de interferir en ambos procesos: el de cotransporte en la membrana de la terminación nerviosa y el de antitransporte en la granular (v. caps. 13, 15, 16, 32 y 33).

Otros ejemplos son el sistema de antitransporte $3Na^+$-Ca^{2+} en la célula cardíaca, merced al cual el calcio es expulsado en contra de su gradiente de concentración (v. cap. 35), y el de antitransporte de aniones Cl^--HCO_3^- en la célula parietal de la mucosa gástrica que, en estrecha relación con la ATPasa-H^+/K^+, contribuye a la formación y secreción de HCl (v. cap. 45).

Todos estos sistemas de cotransporte y antitransporte son realizados mediante la acción de proteínas transportadoras. Algunas de ellas han sido clonadas y caracterizadas, dando origen a varias familias específicas de proteínas transportadoras. Algunas de ellas son glucoproteínas que contienen una secuencia superior a los mil aminoácidos y se despliegan en la membrana celular formando 12 segmentos transmembrana, con las terminaciones N y C situadas dentro del citoplasma (fig. 3-10); poseen varios sitios para la fosforilación por diversas cinasas (PKA, PKC, CaM-KII; v. más adelante). Las transportadoras de glutamato (GLAST-1, GLT-1, EAAC-1), en cambio, son más pequeñas y poseen sólo de 6 a 10 segmentos transmembrana.

C. SISTEMAS ENZIMÁTICOS DE TRANSPORTE ACTIVO

El transporte activo requiere el suministro acoplado de energía libre. Este transporte se realiza mediante bombas cuya energía es proporcionada fundamentalmente por el ATP.

Las denominadas *bombas de protones* intervienen en numerosos procesos de transporte activo, tanto a través

de la membrana celular como a través de las membranas intracelulares que conforman vacuolas, vesículas, cisternas, retículos, etc.

El elemento intermediario común de alta energía es la fuerza protomotriz y las enzimas que intervienen son las denominadas protón-ATPasas. Se conocen bien tres clases, denominadas P, V y F, y ha cobrado últimamente importancia una cuarta, la llamada proteína de multitransporte de fármacos *(multidrug-transport protein)*.

Las ATPasas poseen uno o más sitios para fijar el ATP en la cara citosólica de la membrana. Aunque se las denomina ATPasas, el sistema se encuentra acoplado firmemente de tal forma que no se puede disipar la energía almacenada en el enlace fosfoanhídrido del ATP; es decir, el ATP no es hidrolizado en ADP y P_i a menos que se transporten iones. La proteína recoge la energía liberada durante la hidrólisis del ATP y la utiliza para trasladar el ion *en contra de* un gradiente de concentración o de potencial.

1. ATPasas de tipo P

Operan a través de un estado intermedio de fosforilación en el residuo aspartato. La mayoría de ellas son bombas iónicas compuestas por una subunidad principal de unos 100 kD, que se encuentran en la membrana celular. Entre ellas destacan la ATPasa-Na^+/K^+, la ATPasa-H^+/K^+ y la ATPasa-Ca^{2+}.

La *ATPasa-Na^+/K^+* está constituida por dos tipos de subunidades, la α (112 kD), de la que se conocen hasta ahora tres isoformas, y la β (40 kD), de la que se conocen dos. Las isoformas se expresan de manera distinta en los diversos tejidos y presentan ciertas propiedades diferentes. La subunidad α posee 8-10 segmentos transmembranales y fija el ATP en el lado citosólico; la subunidad β posee de 1 a 4 segmentos transmembranales y lleva tres cadenas de oligosacáridos. Como es bien sabido, por cada ATP hidrolizado se intercambian 3 Na^+ hacia fuera por 2 K^+ hacia dentro de la célula, de ahí que la bomba genere corriente y sea electrógena, y tenga importancia para explicar el potencial de membrana de las células excitables y los movimientos iónicos de muy diversas células endoteliales y epiteliales (túbulo renal, epitelio intestinal, líquido cefalorraquídeo y mucosa bronquial), así como en el músculo cardíaco y los hematíes. Además de influir en el trasiego iónico y en su correspondiente nivel de potencial, esta ATPasa proporciona la energía necesaria para que puedan operar otros sistemas de transporte, como los de cotransporte antes estudiados.

Existen fármacos como los glucósidos digitálicos que se fijan de manera específica a la subunidad α en su cara externa, provocando la inhibición de la desfosforilación de la ATP y, consiguientemente, deprimiendo su actividad (v. cap. 35). Lógicamente, la inhibición de este sistema conllevará la inhibición secundaria de los demás sistemas de cotransporte a él asociados.

La *ATPasa-H^+/K^+* de la pared gástrica es esencial para la formación del ácido gástrico. Está estrechamente relacionada con la ATPasa-Na^+/K^+, con la cual presenta abundante homología y de la que probablemente ha evolucionado, cambiando el sitio de fijación del Na^+ por el H^+. Los protones son bombeados a los canalículos, proceso en que son esenciales la salida de K^+ y la entrada de Cl^-. El mecanismo es ampliamente explicado en el capítulo 45, al exponer el modo de inhibir farmacológicamente la actividad de la enzima.

La ATPasa-Ca^{2+} es una bomba de calcio presente en abundancia en la membrana celular y en la del retículo sarcoplásmico (v. caps. 35 y 37). Es una proteína de 110 kD con secuencia similar a la de la subunidad α de la ATPasa-Na^+/K^+; por cada ATP hidrolizado se transportan dos Ca^{2+}. La alta afinidad de la ATPasa por el Ca^{2+} ($K \cong 10^{-7}$) permite su bombeo desde el citosol hasta el interior del retículo sarcoplásmico o hasta el exterior de la célula contra su gradiente electroquímico.

2. ATPasas de tipo V

Se localizan en las membranas citoplásmicas e intervienen en procesos del tipo de la endocitosis y la exocitosis. Su función consiste en generar una fuerza protomotriz a expensas del ATP y producir una acidificación limitada al espacio interno de diversas organelas del sistema vacuolar: vesículas sinápticas, gránulos cromafines, complejo de Golgi, lisosomas, acrosomas y gránulos densos de plaquetas. Aunque la enzima sea la misma en todas estas estructuras, su actividad reflejada en la intensidad de la fuerza protomotriz varía según la organela.

Su estructura es mucho más compleja que la de las ATPasas de tipo P; contiene tres tipos de subunidades proteicas transmembranales (a-c) y no menos de cinco clases de polipéptidos extrínsecos que constituyen el dominio citosólico (α-ε).

Entre otros factores, el gradiente de pH (ΔpH) generado por esta fuerza depende en buena parte de la existencia de un canal de Cl^-; si éste existe, la conducción de Cl^- que acompaña al bombeo de protones reduce el potencial de membrana y aumenta el gradiente de protones en la fuerza protomotriz. Es decir, las organelas que mantienen un pH interno muy bajo, tienen un conducto de Cl^- activo, de forma que una misma enzima puede conseguir un ΔpH de 0,5 unidades en unas organelas y de 2,0 en otras. En las neuronas monoaminérgicas, esta ATPasa es la responsable de proporcionar la energía dependiente del ΔpH, necesaria para mantener almacenados los neurotransmisores en sus respectivos gránulos. Para ello, y como se ha explicado en la sección I, B, la actividad de la ATPasa se asocia a la de un cotransportador específico que permite la captación de catecolaminas, serotonina, etc. (v. figs. 13-1 y 15-2).

3. ATPasas de tipo F

Se encuentran en mitocondrias y cloroplastos, y su función es sintetizar ATP a expensas de la fuerza protomotriz generada por las cadenas de transporte de electrones. Su estructura es más parecida a la ATPasa de tipo V que a la de tipo P.

4. Proteína P170 y CFTR

La proteína de multitransporte de fármacos o P170 (por su peso molecular de 170.000; tiene 1.280 aminoácidos) es una glucoproteína de membrana que se caracteriza por utilizar la energía derivada de la hidrólisis del ATP para extraer de la célula todo un conjunto de fármacos a los que la célula había sido expuesta anteriormente y que habían penetrado en su interior. Por ello, la célula adquiere o se vuelve resistente a la acción intracelular de estos fármacos que deberían actuar intracelularmente. Estos fármacos son muy distintos químicamente entre sí, teniendo en común sólo la propiedad de ser hidrófobos y, por lo tanto, ser capaces de difundir pasivamente desde el exterior hasta el interior de la célula; muchos de ellos tienen actividad anticancerosa (daunorubicina, vimblastina y colchicina) (v. caps 61 y 62).

La P170 se encuentra en células del hígado, riñón e intestino, y es posible que su función natural sea la de extraer sustancias tóxicas para verterlas al exterior. Pero la P170 es, además, un canal de Cl^- cuya actividad depende del ATP; pero, como el cloro se mueve a favor de su gradiente de concentración, no es probable que el transporte de Cl^- requiera la hidrólisis previa del ATP.

En relación estructural y funcional con la P170 está la proteína *reguladora del transporte en la fibrosis quística* (CFTR: *cystic fibrosis transport regulator*) (fig. 3-11). Esta proteína, que contiene 1.850 aminoácidos, es también un canal de Cl^- cuya actividad se ve favorecida por el ATP y el AMPc. El canal de Cl^- es activado cuando uno de sus dominios recibe al ATP y cuando el dominio regulador es fosforilado en residuos tirosina por la PKA. La CFTR parece que regula también la absorción de Na^+ por un canal ENaC, como se ha explicado en B, 3.1.

El gen de la CFTR puede ser mutado, habiéndose identificado hasta 450 mutaciones. La deleción de fenilalanina en posición 508 es responsable de más del 70 % de los casos de fibrosis quística que está asociada a insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar (v. cap. 43). En esta

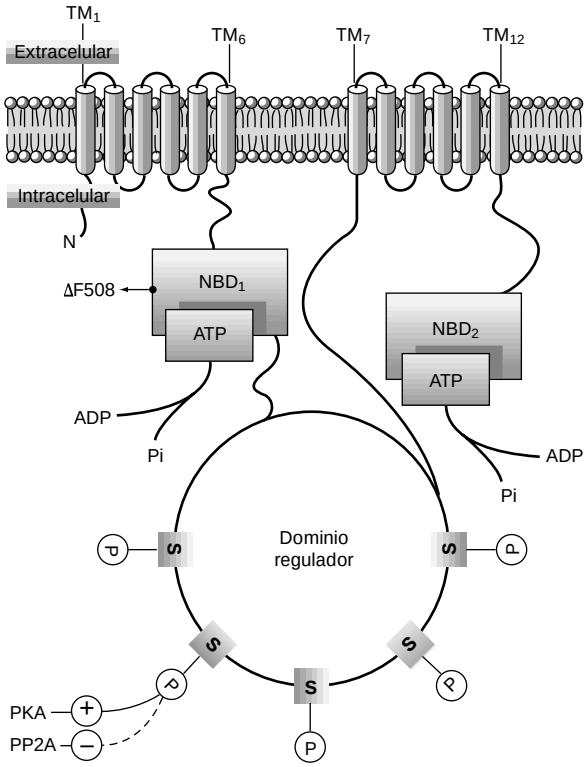


Fig. 3-11. Proteína reguladora del transporte en la fibrosis quística (CFTR), asociada a un canal de Cl^-.

enfermedad existe un defecto clave en la función de los canales de Cl^- de las membranas apicales de las células epiteliales del pulmón, glándulas sudoríparas, páncreas, etc. En el capítulo 76 se mencionan los intentos de terapia génica realizados hasta ahora.

II. ACCIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVACIÓN DE PROTEÍNAS G

1. Mecanismos generales

Numerosos ligandos endógenos ejercen su acción celular mediante la interacción con *receptores* de membrana que están asociados a diversos tipos de proteínas fijadoras de GTP, que se denominan *proteínas G* (fig. 3-1 C). Como consecuencia de esta interacción y en función del tipo de proteína G al cual está acoplado y del *sistema efector* al cual, a su vez, está acoplada la proteína G, se producirá una determinada respuesta efectora que siempre representa una modificación en una o varias proteínas determinadas, sean de carácter enzimático, de carácter estructural, de función transportadora, etc.

El sistema formado por la secuencia «receptor-proteína G-sistema efector» es enormemente flexible y versátil. En efecto, se conoce más de un centenar de receptores que utilizan este sistema, cuya clonación sigue una marcha ascendente que permite la identificación estructural y el marcaje de su identidad génica. El número de miembros de las diversas familias de proteínas G, de acuerdo con las subunidades identificadas, supera ya la veintena (v. más adelante). Diversos receptores pueden utilizar la misma proteína G y un receptor puede utilizar distintas proteínas G. De la misma manera, una proteína G puede activar diversos sistemas efectores y diversas proteínas G pueden activar un mismo sistema efector. Esta doble coincidencia de caminos de señales convergentes y divergentes hace al sistema, en su conjunto, particularmente flexible, dentro de unos límites.

Desde el punto de vista farmacológico, los receptores interesan porque son «sitios» lógicos sobre los cuales los fármacos pueden actuar como agonistas o como antagonistas. Los sistemas efectores generadores de segundos y terceros mensajeros, activados por la mediación de su correspondiente proteína G, serán, en definitiva, quienes constituyan la acción final del fármaco. Los principales son los sistemas de la adenililciclasa (que cataliza la formación de AMPc), la fosfolipasa C (que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol), la fosfolipasa A_2 (que cataliza la hidrólisis por la que se libera el ácido araquidónico), la fosfolipasa D, la fosfodiesterasa (en células retinianas) y ciertos canales iónicos.

1.1. Moléculas receptoras

Los numerosos ligandos naturales son capaces de activar el sistema mediante receptores específicos con la particularidad de que un mismo ligando puede hacerlo por varios subtipos de receptores. Por definición, cada receptor es una molécula o unidad diferente.

La realidad indica, sin embargo, que el alto grado de homología molecular existente entre los receptores asociados a proteínas G, por distinta que sea la naturaleza química del ligando, permite hablar de una familia de receptores. Las técnicas de clonación molecular han facilitado la identificación de la estructura de estos receptores para la acetilcolina (receptores muscarínicos, v. cap. 13), todas las catecolaminas (v. cap. 15), histamina y serotonina (v. cap. 19) excepto el $5\text{-}HT_3$ asociado a un canal (v. I, A, 4), varios eicosanoides (v. cap. 20), el glutamato metabotropo (v. cap. 24), el $GABA_B$ (v. caps. 24 y 30), los cannabinoides (v. cap. 33) y los de todos los neuropéptidos conocidos (opioides, hipotálamo-hipofisarios, etc.; v. cap. 24). Todos estos receptores muestran un patrón común y similar al de las *opsinas*, un grupo de proteínas retinianas asociadas también a proteínas G que son activadas por la luz.

El patrón consiste en una secuencia de aminoácidos que contiene siete segmentos de unos 22-24 residuos hidrófobos que atraviesan la membrana de parte a parte con estructura α-hélice. La terminación N es extracelular y la C es intracelular (fig. 3-12); la porción extracelular suele estar glucosilada y en la porción intracelular existen aminoácidos que son fosforilados por diversas proteín-cinasas. Esta fosforilación con frecuencia implica una modificación en el estado funcional del receptor, por

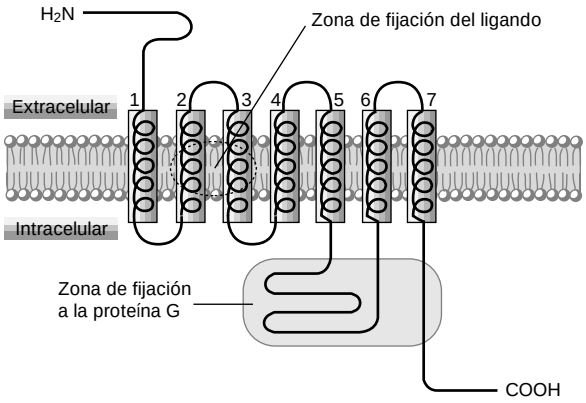


Fig. 3-12. Modelo general de secuencias de aminoácidos en los receptores que se encuentran asociados a proteínas G y contie-
nen siete segmentos transmembrana.

lo que se convierte en uno de los mecanismos de regulación del receptor (v. más adelante).

Lógicamente, la secuencia de aminoácidos es específica para cada subtipo de receptor y ella condiciona: *a)* el tipo de ligando que va a reconocer; en efecto, los segmentos transmembrana que van a reconocer a un ligando y su ubicación dentro de la molécula varían de un receptor a otro (consúltense los respectivos capítulos) y *b)* la clase de proteína G con que va a interactuar; generalmente, el bucle entre las α-hélices 5 y 6, y el segmento C-terminal son elementos importantes que intervienen en esta interacción.

1.2. Proteínas G

Los receptores operan en acoplamiento con un miembro de una familia de proteínas de membrana llamadas proteínas G porque su actividad se encuentra regulada, en parte, por la asociación con GTP y con GDP. La proteína G posee actividad GTPasa. La proteína G media la acción entre el receptor y el sistema efector. En diversos sistemas sensoriales desempeña un papel parecido, al transducir o transformar los estímulos sensoriales de la visión, el olfato y el gusto.

Todas las proteínas G poseen una estructura parecida que consiste en tres subunidades proteicas llamadas α, β y γ (fig. 3-13). La subunidad α es la mayor (39-52 kD), contiene el sitio al que se fija el GTP, posee la actividad GTPasa y desempeña un papel decisivo en la especificidad de todo el complejo. Se conocen al menos 20 formas distintas de subunidades α que se agrupan en cuatro subfamilias de acuerdo con la homología de secuencias de aminoácidos (tabla 3-1): α_s, $\alpha_{i/o}$, α_q y α_{12}; hay también no menos de seis subunidades β diferentes (35 kD) y de 10 subunidades γ (5-10 kD). Las proteínas G se denominan de acuerdo con la subunidad α que contengan: G_s o $G_{\alpha s}$, G_q o $G_{\alpha q}$, etc. Las proteínas G_s y G_i activan e inhiben, respectivamente, la adenililciclasa; otro miembro de la subfamilia G_s, la G_{olf} que es específica de neuronas olfatorias, también estimula la adenililciclasa. La G_q estimula la fosfolipasa C; la G_t o transducina activa la GMPc-fosfodiesterasa en conos y bastones de la retina, y la G_o influye de diverso modo sobre canales iónicos.

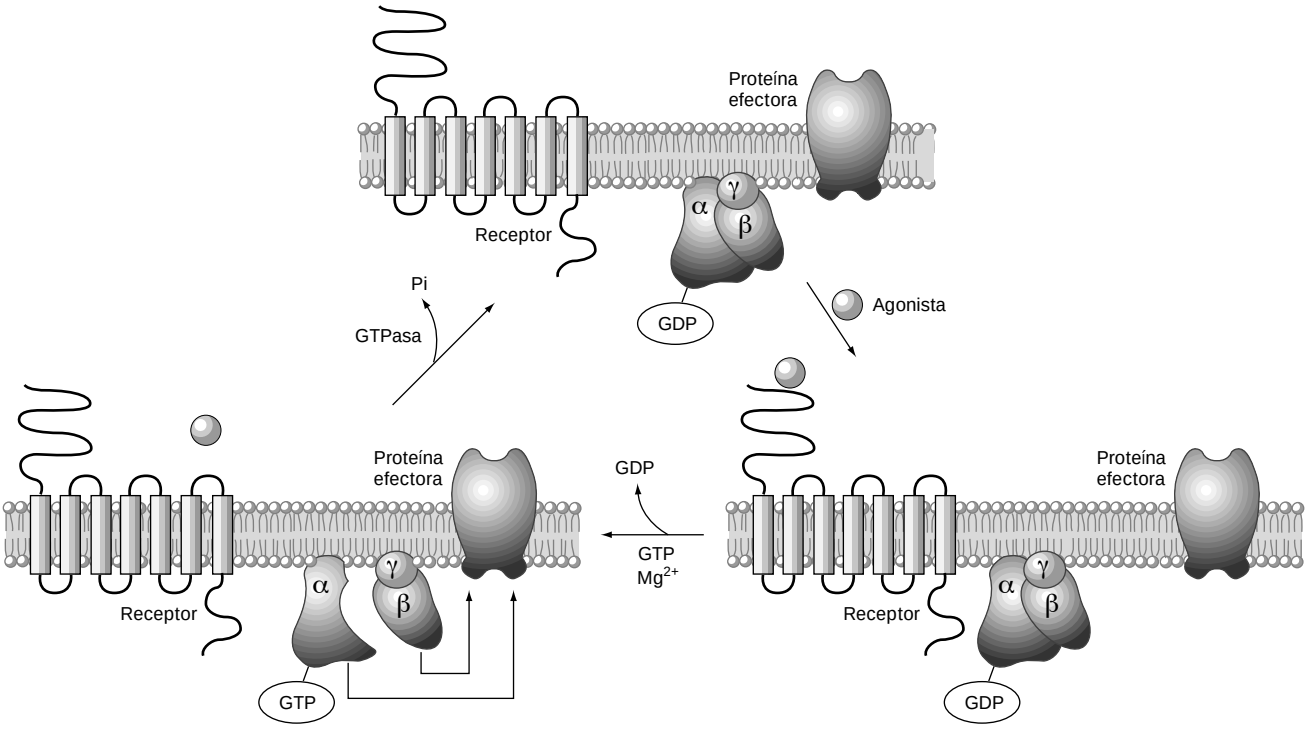


Fig. 3-13. Mecanismo de acoplamiento entre el receptor asociado a proteína G, la proteína G y el sistema efector (enzima o canal). Véase explicación en texto.

Tabla 3-1. Familias de subunidades de las proteínas G y sus funciones

Familia/subtipo	Sensibilidad a toxinas	Expresión	Proteínas efectoras
Familia G_S			
α_{S1}	Cólera	Generalizada	Adenililciclasa: activación
α_{S2}	Cólera	Generalizada	
α_{olf}	Cólera	Epitelio olfatorio	Adenililciclasa: activación
Familia G_i			
α_{i1}	*Pertussis*	Generalizada	Adenililciclasa: inhibición
α_{i2}	*Pertussis*		Fosfolipasa A_2
α_{i3}	*Pertussis*		Fosfolipasa C: activación
α_{o1}	*Pertussis*	Cerebro	Canal de K^+: activación
α_{o1}	*Pertussis*		Canal de Ca^{2+}: inhibición
α_{t1}	Cólera y *pertussis*	Retina (bastones)	Fosfodiesterasa de GMPc: activación
α_{t2}		Retina (conos)	Fosfodiesterasa de GMPc: activación
α_{gust}	?	Papilas gustativas	?
α_z	Ninguna	Cerebro y plaquetas	Adenililciclasa: inhibición
Familia G_q			
α_q	Ninguna	Generalizada	Fosfolipasa C-β: activación
α_{11}	Ninguna	Generalizada	
α_{14}	Ninguna	Generalizada	
α_{15}	Ninguna	Células hematopoyéticas	
Familia G_{12}			
α_{12}	Ninguna	Generalizada	?
α_{13}	Ninguna	Generalizada	Intercambiador Na^+/H^+

En la figura 3-13 se muestra el mecanismo por el cual actúa una proteína G. En su forma inactiva, las tres subunidades están juntas formando un heterotrímero y el sitio de fijación del guanilnucleótido está ocupado por el GDP. La fijación del ligando al receptor hace que el complejo ligando-receptor se asocie a la proteína G y la active: el GDP es desplazado de α por un mecanismo dependiente de Mg^{2+} y su lugar es ocupado por GTP; el complejo α-GTP se disocia del complejo βγ y se une a la proteína del sistema efector y lo activa, pero esta activación es muy breve porque el GTP es hidrolizado por la GTPasa para convertirlo en GDP, con lo que pierde su capacidad de asociarse y actuar sobre el sistema efector, y vuelve a reagruparse con el complejo βγ. Si experimentalmente se sustituye el GTP por un análogo no hidrolizable que sea funcional, el complejo permanece activo durante mucho más tiempo. La interconversión entre GDP y GTP influye también en la afinidad del ligando por su receptor: la existencia de GDP aumenta la afinidad mientras que la GTP la disminuye.

En la actualidad sabemos que las proteínas G pertenecen, en realidad, a la superfamilia de *proteínas GTPasas* a la cual pertenecen también otras proteínas en las que existe igualmente el intercambio GTP/GDP. Son miembros eminentes de esta superfamilia las proteínas *Ras*, que desempeñan un papel importantísimo para traducir las señales producidas por hormonas y factores de crecimiento sobre receptores tirosín-cinasas (v. más adelante), con influencia en el crecimiento y la diferenciación celular, y las proteínas *Rab* que regulan la fusión de vesículas dentro de las células. En todas ellas existe un estado activo *(on)* provocado por la fijación del GTP y un estado inactivo *(off)* provocado por la hidrólisis causada por la GTPasa; la acción de la GTPasa exige la facilitación mediada por otra proteína: proteína activadora de la GTPasa (GAP: *GTPase activating protein*). En el estado activo, la proteína G aumenta su afinidad por sus dianas efectoras.

La subunidad α puede fijar también radicales ribosilados. La *toxina colérica* producida por *V. cholerae* es un heterodímero, una de cuyas subunidades es una enzima que cataliza la adición covalente de ADP-ribosa (a partir de NAD^+) a la arginina situada en posición 174 de la molécula $G_{\alpha s}$, próxima al sitio de fijación de GTP. Como consecuencia se pierde la capacidad de hidrolizar el GTP sin que se pierda la de activar el sistema efector adenilciclasa. La toxina colérica activa por el mismo mecanismo a $G_{\alpha t}$ y $G_{\alpha olf}$. La *toxina pertussis* es producida por *Bordetella pertussis*; ADP-ribosila a $G_{\alpha i/o}$ y G_t en un sitio diferente al de la toxina colérica, y como consecuencia impide que se libere el GDP de su unión a G_α y, por lo tanto, que se intercambie con el GTP; en consecuencia, la proteína G permanecerá en estado inactivo.

Durante mucho tiempo se pensó que la única unidad activa del complejo G era la subunidad α y que la función de βγ era inactivar dicha subunidad y estabilizarla en la membrana. Ciertamente, βγ funciona como un monómero indisociable, estabiliza a G_α, aumenta su afinidad

por GDP y facilita la fijación a los receptores selectivos al aumentar su afinidad. Pero $G_{\beta\gamma}$ es considerado actualmente un mediador fisiológico en ciertos sistemas. El mejor estudiado es la activación de un canal rectificador de K, el K_{ACh}, provocada por el receptor muscarínico M_2 de la acetilcolina y por otros ligandos (somatostatina, opioides y agonistas adrenérgicos α_2); su constitución se explica en I, A, 3.2. En la tabla 3-2 se exponen las diversas familias de proteínas G acopladas a los principales receptores.

Tabla 3-2. Receptores a los que se encuentran acoplados las diversas familias de proteínas G

Receptores	Proteína G	Receptores	Proteína G
Acetilcolina		Histamina	
M_1, M_3, M_5	$G_{q/11}$	H_1	$G_{q/11}$
M_2, M_4	$G_{i/o}$	H_2	G_s
Adenosina		5-Hidroxitriptamina	
A_1, A_3	$G_{i/o}$	5-HT_{1A}-5-HT_{1F}	$G_{i/o}$
A_{2A}, A_{2B}	G_s	5-HT_{2A}-5-HT_{2C}	$G_{q/11}$
ADP/ATP/UTP		5-HT_4	G_s
P2Y_1-P2Y_6	$G_{q/11}$	5-HT_5-5-HT_7	G_s
Adrenoceptores		Leucotrienos	
α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}	$G_{q/11}$	LTB_4, LTC_4, LTD_4	$G_{q/11}$
α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}	$G_{i/o}$	Melatonina	
β_1, β_2	G_s	MEL_{1A}, MEL_{1B}	$G_{i/o}$
β_3	G_s ($G_{i/o}$)	Neuropéptido Y	
Angiotensina		Y_1-Y_6	$G_{i/o}$
AT_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$	Neurotensina	$G_{i/o}$
AT_2	$G_{i/o}$	Opioides	
Bombesina		μ, κ, δ, ORL_1	$G_{i/o}$
BB_1, BB_2	$G_{q/11}$	PAF	$G_{q/11}$
Bradicinina		Péptido relacionado	
B_1, B_2	$G_{q/11}$	con el gen de calcitonina CGRP	G_s
Cannabinoides		Péptido intestinal	
CB_1, CB_2	$G_{i/o}$	vasoactivo	
Chemocinas		VIP_1, VIP_2,	
CCR_1-CCR_5	$G_{i/o}$	PACAP	G_s
Chemocinas		Prostanoides	
$CXCR_1$, $CXCR_2$	$G_{i/o}$	DP, IP	G_s
Colecistocinina/		FP, TP	$G_{q/11}$
gastrina		EP_1	$G_{q/11}$
CCK_A, CCK_B	$G_{q/11}$	EP_2, EP_4	G_s
Corticoliberina		EP_3	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$,
CRF_1, $CRF_{2\alpha}$,			G_s
$CRF_{2\beta}$	G_s	Proteasa (trombina)	
Dopamina		PAR_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$
D_1, D_5	G_s	Somatostatina	
D_2-D_4	$G_{i/o}$	sst_1-sst_5	$G_{i/o}$
Endotelina		Taquicininas	
ET_A, ET_B	$G_{q/11}$	NK_1-NK_3	$G_{q/11}$
GABA		Vasopresina/oxitocina	
$GABA_B$	$G_{i/o}$	V_{1A}, V_{1B}	$G_{q/11}$
Glutamato (metabotropo)		V_2	G_s
$mglu_1$, $mglu_5$	$G_{q/11}$	OT	$G_{q/11}$
$mglu_2$-$mglu_4$ y			
$mglu_6$-$mglu_8$	$G_{i/o}$		

2. Sistemas efectores

La activación del receptor y la de su correspondiente sistema efector alterarán la concentración intracelular de compuestos fisiológicamente muy activos que se llaman segundos mensajeros. Estos segundos mensajeros activarán de modo característico proteín-cinasas que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos muy variados en estructura, función y ubicación. La reacción consiste básicamente en la transferencia de grupos fosfato PO_4^{2-} desde el ATP hasta uno o más grupos hidroxilo (OH) presentes en aminoácidos (serina, treonina y tirosina) de la cadena proteica. La adición de estos grupos fosfato cargados eléctricamente altera la conformación de la proteína afectada y, consiguientemente, su actividad biológica: aumento o disminución de la actividad catalítica si se trata de una enzima, cambio conformacional o posicional, capacidad para asociarse a otras proteínas, etc., es decir, cambios que conllevan respuestas fisiológicas, que forman parte de la actividad de la célula y que se manifestarán de forma inmediata (activación o cierre de canales y cambios metabólicos múltiples) o de forma tardía si los procesos de fosforilación afectan la actividad del núcleo y han de expresarse en forma de síntesis de nuevas moléculas (factores de transcripción, receptores, enzimas, etc.).

2.1. Adenililciclasa: sistemas de activación e inhibición

Numerosos mediadores endógenos ejercen su acción celular mediante la activación ($G_{\alpha s}$) o inhibición ($G_{\alpha i}$) de la enzima adenililciclasa, encargada de generar AMP cíclico (AMPc) a partir del ATP si hay Mg^{2+} (fig. 3-14). La adenililciclasa, en realidad, es una familia de enzimas de estructura glucoproteica que se localizan en membranas; se han identificado hasta ocho isoformas que se agrupan en tres subfamilias; todas ellas comparten una estructura básica similar: dos porciones, cada una de las cuales posee seis segmentos transmembrana y dos segmentos citoplásmicos que son los más conservados y menos hidrófobos en los que puede residir su actividad catalítica (fig. 3-15). Por lo demás, las distintas adenililciclasas se localizan variadamente por el organismo y responden de manera diferente a elementos reguladores como son el Ca^{2+}, las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G o las proteín-cinasas, en forma de estimulación, inhibición o no respuesta. La acción del AMPc concluye mediante hidrólisis para formar 5'-adenosín-monofosfato (5'-AMP), por acción de la AMPc-fosfodiesterasa de la que también se conocen varias familias, pero sólo una, la IV, es específica para el AMPc (fig. 3-14).

La acción del AMPc consiste en la activación de una proteín-cinasa específica llamada proteín-cinasa dependiente de AMPc o PKA. Es un tetrámero que contiene dos subunidades reguladoras (R) y otras dos catalíticas (C). Cada subunidad R contiene dos sitios de fijación para

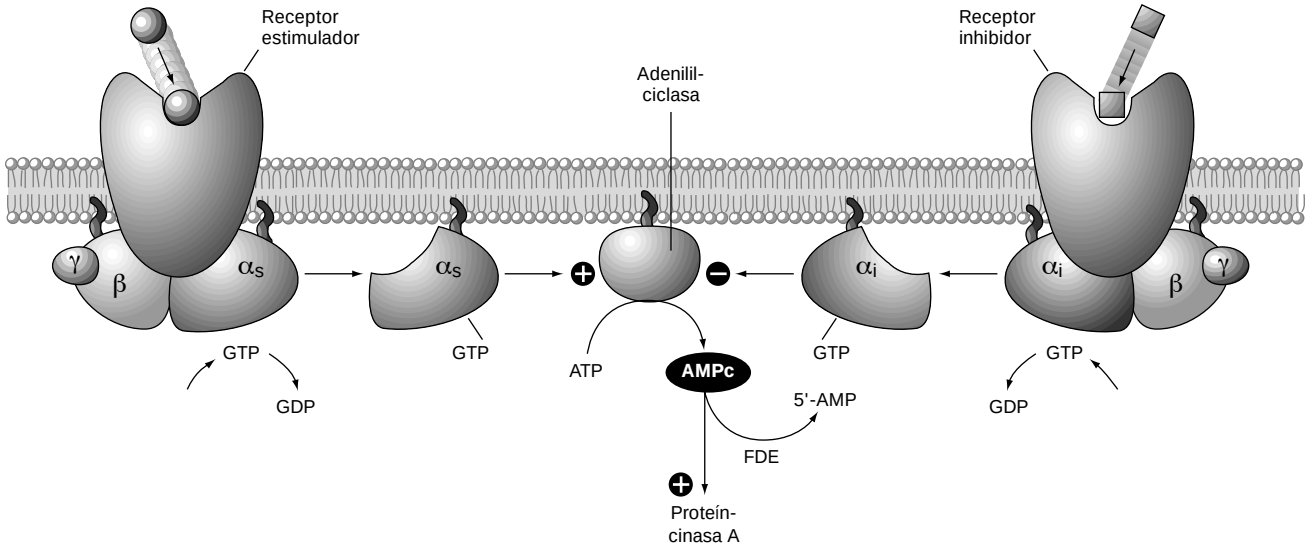


Fig. 3-14. Estimulación e inhibición del sistema adenililciclasa. FDE: fosfodiesterasa.

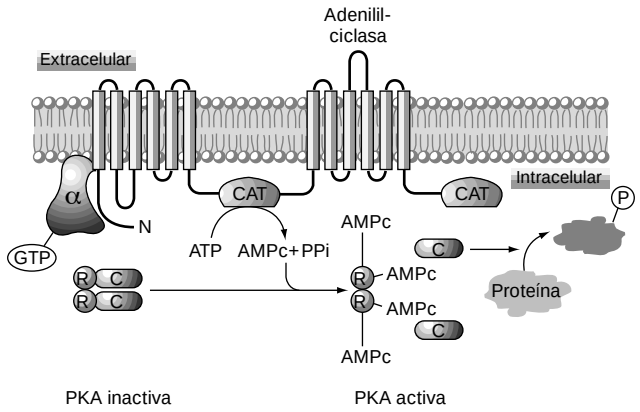


Fig. 3-15. Estructura de la adenililciclasa y de su acción sobre la proteín-cinasa dependiente de AMPc (PKA). C: unidad catalítica de la PKA; CAT: dominio catalítico de la adenililciclasa; R: unidad reguladora de la PKA.

el AMPc; la unión del AMPc a las subunidades R reduce su afinidad por las C, las cuales quedan libres para expresar su actividad transferidora de radical fosfato. Los sustratos de esta fosforilación son un grupo numeroso de proteínas, algunas de las cuales se indican en la tabla 3-3. Unas son de carácter enzimático y su fosforilación significa, según los casos, el paso a un estado de actividad o de inhibición. Otras son de carácter estructural y su fosforilación provoca modificaciones funcionales de actividad. La distribución de estas proteínas en la célula es enormemente variable de acuerdo con la naturaleza y especialidad de la célula en cuestión. Por ello, las consecuencias de su fosforilación son múltiples y se manifiestan de modo diverso:

a) Modificaciones de canales iónicos, que originan trasiego iónico y fenómenos de despolarización o hiperpolarización, y otros fenómenos consiguientes al incremento en la concentración de un determinado ion (p. ej., Ca^{2+}).

b) Activación o desactivación de enzimas reguladoras del metabolismo de los principios inmediatos.

c) Cambios en el estado fisicoquímico de proteínas tisulares fibrilares que, en cooperación con el movimiento del Ca^{2+}, configuran su estado de contracción o relajación.

d) Alteración en la síntesis de determinados neurotransmisores.

e) Modificaciones en los movimientos del Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente repercusión sobre muchos otros procesos celulares, como la exocitosis, la transmisión, la contracción, etc.

f) Modificaciones sobre la expresión de genes, a nivel postranscripcional o postraslacional.

Cuando los ligandos interactúan con G_i inhiben la producción de AMPc. La proteína G_i contiene las mismas subunidades $\beta\gamma$ que la G_s, pero una diferente subunidad α ($G_{\alpha i}$) de la que se han identificado diversas variantes (fig. 3-14). La $G_{\alpha i}$ fija también GDP y GTP. En respuesta al ligando inhibidor, la $G_{\alpha i}$ libera GDP y fija GTP, se disocia entonces el complejo $G_{\beta\gamma}$ y la $G_{\alpha i}$-GTP inhibe la adenililciclasa, pero es posible que también el complejo $G_{\beta\gamma}$ inhiba algunas isoformas de adenililciclasa. Recuérdese que la $G_{\alpha i}$ no es sensible a la ADP-ribosilación por toxina colérica, pero lo es a la ribosilación por toxina *pertussis*.

2.2. Sistema de fosfoinosítidos y movilización de Ca^{2+}

Ciclo y activación de fosfoinosítidos. Numerosos mediadores endógenos de naturaleza muy diversa e incluso estímulos de carácter fótico y olfatorio ejercen sus accio-

Tabla 3-3. Principales proteínas fosforiladas por nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) y por sistemas Ca^{2+}-dependientes

1. *Enzimas metabólicas*
   Fosforilasa-cinasa
   Glucógeno-sintetasa
   Triglicérido-lipasa
   Glicerofosfato-aciltransferasa
   Colesterol-esterasa
   Acetil-CoA-carboxilasa
   6-Fosfofructo-2-cinasa
   Piruvato-cinasa
   Fructosa-1,6-difosfatasa
   Piruvato-deshidrogenasa
   Fenilalanina-deshidrogenasa

2. *Enzimas relacionadas con la biosíntesis de neurotransmisores*
   Tirosín-hidroxilasa
   Triptófano-hidroxilasa

3. *Receptores de neurotransmisores*
   Receptores colinérgicos nicotínico y muscarínico
   Receptor glutamato
   α_2 y β-Adrenoceptores
   Receptor GABA (GABA-modulina)

4. *Canales iónicos*
   Canales dependientes del voltaje
   Canales asociados a ligandos
   Canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}

5. *Enzimas y proteínas implicadas en la regulación de segundos mensajeros*
   Adenililciclasa
   Guanilciclasa
   Fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos
   Fosfolipasas
   Proteínas G
   Receptor IP_3

6. *Proteín-cinasas autofosforiladas*
   Proteín-cinasa APMc-dependiente
   Proteín-cinasa GMPc-dependiente
   Proteín-cinasas Ca^{2+}/calmodulín-dependientes (I y II)
   Proteín-cinasa Ca^{2+}/fosfolípido-dependiente (proteín-cinasa C)
   Proteín-cinasas tirosina-específicas
   Rodopsín-cinasa

7. *Proteínas relacionadas con la regulación de la transcripción y la translación*
   ARN-polimerasa
   Topoisomerasa
   Histonas
   Proteínas nucleares no histonas
   Proteína ribosomal S_6
   Factores de iniciación (eIF) y elongación (eEF)

8. *Proteínas del citoesqueleto celular*
   Proteín-cinasa de la cadena ligera de miosina
   Cadena ligera de miosina
   Actina
   Tubulina
   Neurofilamentos
   Sinapsinas I y II
   Proteínas asociadas a microtúbulos
   Troponina
   Fosfolambano

9. *Proteínas especiales detectadas en el sistema nervioso*
   Sinapsina I
   Proteína III
   MAP-2
   DARPP-32
   Clatrina
   Sinaptofisina
   Sinaptobrevina

nes fisiológicas mediante sistemas de segundos mensajeros en los que el complejo «receptor-proteína G-sistema efector» estimula el metabolismo y el recambio de fosfoinosítidos, unos fosfolípidos de membrana que contienen inositol. La proteína G es una G_q, insensible a las toxinas colérica y *pertussis,* y el sistema efector es una fosfolipasa C (PLC) (isozima β_1), enzima que hidroliza el enlace éster-fosfato de los fosfolípidos (fig. 3-16); en este caso, el fosfolípido sustrato es el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2) y los productos resultantes de la hidrólisis en la membrana son el *inositol-1,4,5-trifosfato* (IP_3) y el *diacilglicerol* (DG) (fig. 3-17). Cada uno de ellos ejerce una función distinta como segundo mensajero. Existe la isozima γ_1 de la PLC que es activada por otro sistema receptorial, el de la tirosín-cinasa.

Por su fuerte carga eléctrica, el IP_3 abandona la membrana celular y emigra al citoplasma donde activa un receptor específico situado en la membrana del retículo endoplásmico, receptor que funciona como canal de Ca^{2+}

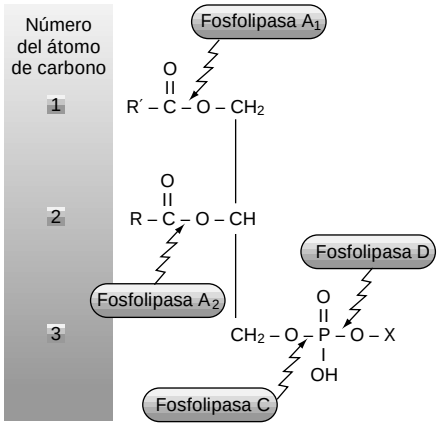


Fig. 3-16. Estructura de un fosfolípido y sitio de acción de las diversas fosfolipasas. El ácido araquidónico ocupa con frecuencia la posición 2. X puede ser colina, etanolamina, inositol, serina o hidrógeno.

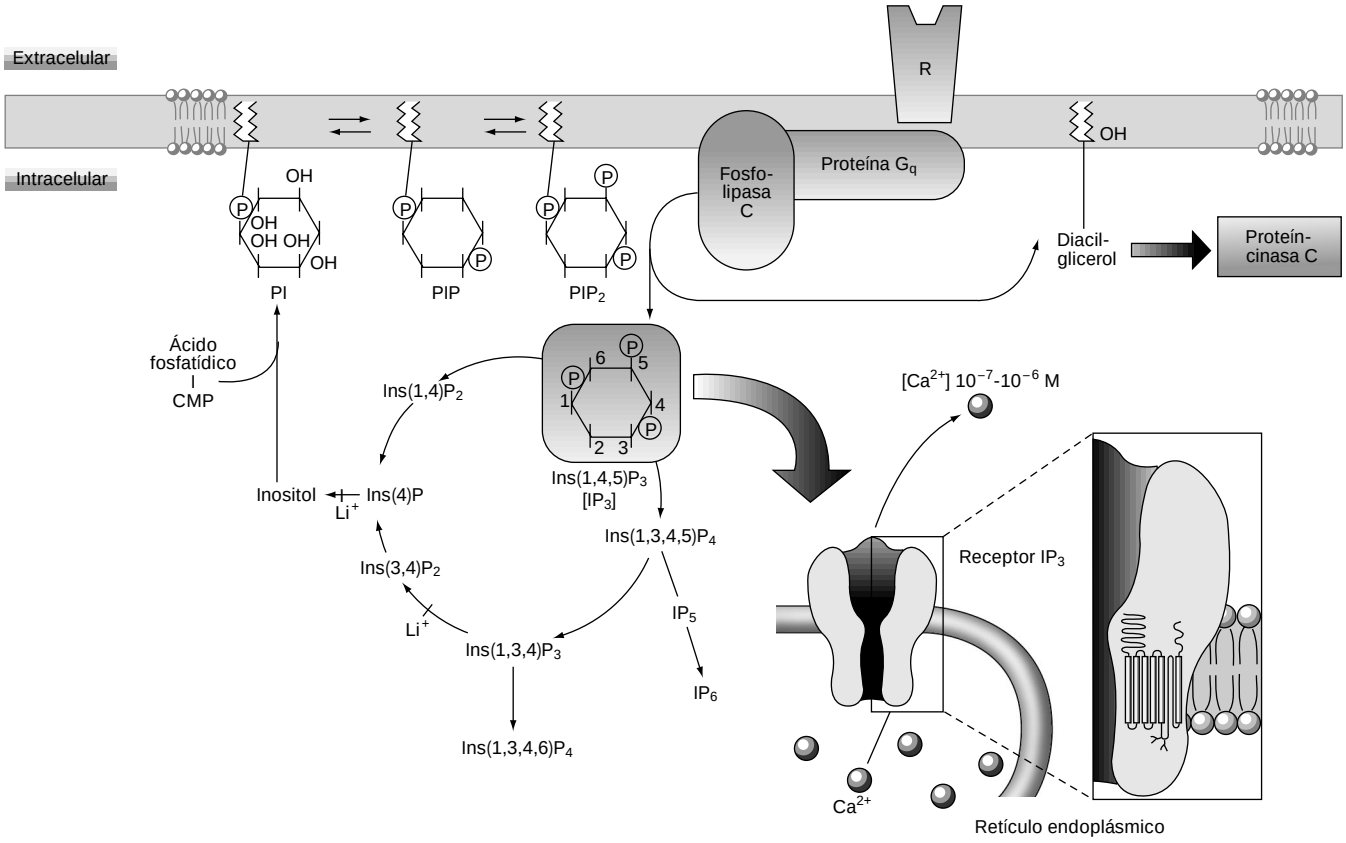


Fig. 3-17. Ciclo del fosfatidilinositol y su papel como segundo mensajero.

que se abre y permite la salida masiva de este ion al citoplasma, con lo que aumenta fuertemente su concentración (fig. 3-17). El Ca^{2+} actuará entonces como tercer mensajero, uniéndose a la calmodulina (v. más adelante); y además su liberación intracelular puede promover la penetración secundariamente desde el espacio extracelular hasta el interior de la célula a través de los canales de Ca^{2+}.

Esta liberación intracelular de Ca^{2+} promueve, secundariamente, la penetración de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hasta el intracelular a través de sus canales, pero la acción movilizadora del IP_3 es potenciada por la existencia de su metabolito tetrafosforilado $Ins(1,3,4,5)P_4$ o (IP_4), e incluso en algunas células la entrada posterior de Ca^{2+} desde el exterior sólo se realiza si hay IP_4. Pero, a su vez, el IP_4 no es activo si no es en presencia de su precursor. Ambos, pues, pueden considerarse segundos mensajeros con acción sinérgica en una misma dirección. En membranas de retículo se han detectado receptores específicos para cada uno de los dos inositoles.

El otro producto resultante que actúa como segundo mensajero es el diacilglicerol que permanece en la membrana, donde estimula la actividad de la *proteín-cinasa C* (PKC). La PKC representa a una familia de enzimas fosforilantes activadas por ciertos lípidos de membrana. Algunas de sus isozimas (α, β y γ) son también dependientes de Ca^{2+}. Antes de su activación, la PKC se encuentra en el citoplasma en forma inactiva, pero cuando aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} por el efecto movilizador del IP_3, antes explicado, la PKC es transferida a la membrana celular. Allí es activada al fijarse a los fosfolípidos, fijación que es reforzada o estimulada por el DG, razón por la cual se le considera indispensable para la plena activación de la enzima. Hay, pues, una acción sinérgica entre IP_3/Ca^{2+} y DG, rasgo peculiar de este sistema de segundos mensajeros.

Los sustratos de la PKC son proteínas muy diversas: canales iónicos, receptores de diversos mediadores, enzimas, la neuromodulina GAP-43, etc. El resultado es enormemente amplio y abarca fenómenos relacionados con la secreción celular, activación de plaquetas, regulación de la expresión de genes, crecimiento celular, diferenciación, metabolismo, potenciación de la transmisión nerviosa, etc. La PKC también puede fosforilar el factor de transcripción CREB en el núcleo y de ese modo iniciar la transcripción de un gen (v. más adelante).

La actividad de la PKC termina por metabolismo del IP_3 y posterior resíntesis del PIP_2. Sin embargo, la PKC puede ser activada de modo persistente por un grupo de compuestos llamados *ésteres de forbol*, que imitan los efectos del DG con mayor intensidad y con una velocidad de metabolización más lenta.

Los fosfoinosítidos se encuentran sometidos a un ciclo metabólico. El PIP_2 se forma por fosforilación sucesiva

del fosfatidilinositol (PI) y del fosfatidilinositol-4-monofosfato (PIP). El IP_3 formado tras la hidrólisis se transforma bajo la acción de fosfatasas en IP_2 e IP, y por la inositol-1-fosfatasa en inositol libre, el cual es reutilizado si existe ácido fosfatídico para regenerar el PI y cerrar así el ciclo. La inositol-1-fosfatasa es inhibida fuertemente por el litio; de este modo, el litio es capaz de bloquear la resíntesis de fosfatidilinositol y de su disponibilidad para servir de elemento de transducción de una serie importante de señales celulares (fig. 3-17).

El diacilglicerol puede seguir varias vías metabólicas: *a)* fosforilación para convertirse en ácido fosfatídico, el cual, si existe inositol, regenera el fosfatidilinositol y cierra el ciclo de recambio de fosfoinosítidos y *b)* metabolización por lipasas que, con frecuencia, dejan libre el ácido araquidónico, importante precursor de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas).

Estos eicosanoides constituyen otro importante conjunto de segundos mensajeros. Como el ácido araquidónico es un ácido graso que forma parte de otros fosfolípidos de membrana, puede ser liberado también por otras enzimas que son activadas por vías independientes de la de los fosfoinosítidos (v. II, 2.3).

Actividad del Ca^{2+}. La concentración intracelular del Ca^{2+} es la resultante de los procesos de entrada y salida de dicho ion. La entrada tiene lugar a partir del espacio extracelular, particularmente a través de los diversos canales ya comentados en la sección I de este capítulo, de los intercambiadores Na^+/Ca^{2+} de membrana, y del proceso movilizador a partir de los depósitos intracelulares, entre los que destaca el retículo endoplásmico. Este depósito contiene dos canales de liberación de Ca^{2+}, distintos, pero relacionados estructuralmente: el receptor IP_3 antes explicado (fig. 3-17), que fija con gran selectividad a este segundo mensajero, y el receptor rianodina, identificado originalmente en la célula muscular, pero presente también en otras células (v. fig. 35-3). En cuanto a los procesos de salida destacan las bombas Ca^{2+}-ATPasas, que extraen el Ca^{2+} hacia el exterior de la célula o lo introducen en los depósitos del retículo endoplásmico, y el propio intercambiador Na^+/Ca^{2+}.

Numerosas señales que actúan sobre las células ejercen su acción específica como consecuencia del incremento de Ca^{2+} intracelular que producen, ya que tienen la capacidad de activar múltiples procesos intracelulares. Por ello debe ser considerado segundo mensajero. En el citoplasma existen proteínas de pequeño tamaño (12-28 kD) con constantes de afinidad por el Ca^{2+} dentro del intervalo apropiado (0,1-10 μM), que contribuyen a tamponarlo. Muchas de ellas son activadas por el propio Ca^{2+} y posteriormente activan diversos sistemas de regulación celular. Cabe señalar el fosfolambano, la troponina C, la parvalbúmina, la calbindina, la calretinina y la calmodulina.

La *calmodulina* de células eucariotas es una proteína de 16,7 kD que posee 148 aminoácidos, es de carácter ácido y termoestable, carece de especificidad y no posee por sí misma actividad enzimática, pero es imprescindible que se encuentre para regular la actividad de diversas enzimas. La molécula de calmodulina presenta cuatro sitios de fijación para el Ca^{2+}, por el cual tiene esencial afinidad cuando alcanza la concentración μM. La fijación del Ca^{2+} a la calmodulina provoca cambios conformacionales que le permiten unirse a, e interactuar con las enzimas cuya actividad regula.

El complejo Ca^{2+}/calmodulina (CaM) regula la actividad de gran número de proteínas, unas de carácter enzimático y otras de naturaleza estructural. Entre las enzimas se encuentran varias proteín-cinasas, adenililciclasas y fosfodiesterasas, la óxido nítrico-sintasa y la AT-Pasa-Ca^{2+}, Mg^{2+}. Entre las proteínas de carácter estruc-

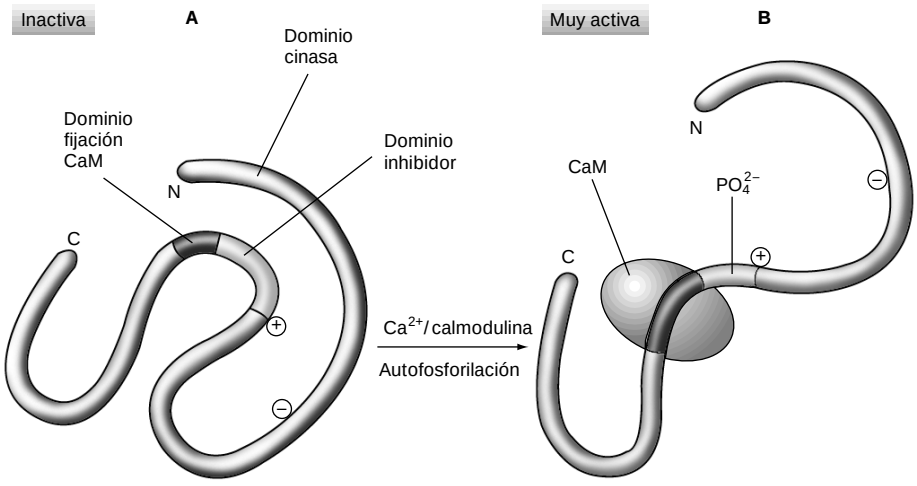


Fig. 3-18. El complejo Ca^{2+}/calmodulina (CaM) se une a la proteín-cinasa II dependiente de CaM (CaM-KII) en un dominio específico y altera la conformación de la enzima: el sitio catalítico se separa del sitio inhibidor y se produce autofosforilación.

tural, algunas conforman el citosqueleto celular (tubulina, proteína τ, fodrina, etc.).

Las proteín-cinasas estimuladas por CaM son cinco, la más importante de las cuales es la proteín-cinasa II dependiente de CaM (fig. 3-18), también llamada multifuncional porque fosforila un amplio número de sustratos: enzimas como la tirosina-hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, fosfolipasa A_2, calcineurina y fosfodiesterasa; receptores como el $GABA_A$; proteínas estructurales como la sinapsina I, MAP-2 y diversos neurofilamentos.

Algunas de las proteínas fosforiladas por las cinasas CaM-dependientes son idénticas a las fosforiladas por las proteín-cinasas A y C, pero el sitio o los sitios de fosforilación son diferentes y el resultado final puede ser sinérgico o antagónico al producido por uno de los mensajeros.

La dirección en que se mueva el Ca^{2+}, es decir, de afuera adentro de la célula o viceversa, dependerá no sólo del tipo de estímulo sino también de la especialización evolutiva de la célula. Sirva como ejemplo el hecho de que un mismo mediador fisiológico, como es la noradrenalina, puede facilitar la entrada de Ca^{2+} en algunas células musculares y provocar su contracción, y promover en otras la salida o el secuestro intracelular de Ca^{2+} con la consiguiente relajación.

2.3. Sistema de fosfolipasa A_2

Como anteriormente se ha indicado, el metabolismo del diacilglicerol puede llegar a originar ácido araquidónico y la siguiente síntesis de activísimos eicosanoides (v. cap. 20), pero el ácido araquidónico también puede ser liberado a partir de otros fosfolípidos de membrana mediante la acción de la enzima fosfolipasa A_2 (PLA_2) (fig. 3-16); esta enzima es activada, una vez más, tras la acción sobre receptores específicos y la implicación de proteínas G. Se trata, pues, de otra vía de señalización en la que el sistema efector está constituido por el ácido araquidónico y sus derivados eicosanoides.

La fosfolipasa A_2 libera el ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de membrana no fosfoinosítidos, como la fosfatidilcolina, y del ácido fosfatídico formado tras la fosforilación del diacilglicerol. La fosfolipasa A_2 es activada gracias a un proceso dependiente de proteína G por mediadores muy diversos en sistemas celulares distintos, como se aprecia en la tabla 3-2. El ácido araquidónico puede comportarse como un segundo mensajero, ya que por sí mismo consigue activar la proteín-cinasa C y la fosfolipasa C, incrementar la concentración de Ca^{2+} y modular la actividad de otros canales (p. ej., de K^+) sin necesidad de recurrir al sistema de fosfoinosítidos. Tanto él como sus metabolitos pueden amplificar o modular, intracelularmente, la acción de otros segundos mensajeros, como AMPc y GMPc, y modular la secreción celular. Además, con frecuencia pueden salir de la célula y actuar como señales sobre receptores específicos situados en células limítrofes, comportándose como mediadores (v. cap. 20).

2.4. Sistema de fosfolipasa D

La fosfolipasa D (PLD) hidroliza los fosfolípidos, preferentemente la fosfatidilcolina, produciendo ácido fosfatídico y colina (fig. 3-16). La PLD es activada por diversos ligandos: hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y citocinas. El ácido fosfatídico puede ser hidrolizado por una fosfohidrolasa para producir diacilglicerol, o por una PLA_2 específica para producir ácido lisofosfatídico. Estos tres productos (ácido fosfatídico, diacilglicerol y ácido lisofosfatídico) son los mensajeros propios de esta vía de señalización. La actividad de la PLD se encuentra también regulada por ciertas isozimas de la PKC, por pequeñas proteínas G (ARF y Rho) y por serina y serín/treonín-cinasas.

2.5. Activación de canales iónicos

Como ya se ha indicado, existen canales iónicos cuya abertura requiere la activación de un receptor que no forma parte de la molécula en la que se encuentra el canal. La activación del receptor provoca fenómenos de transducción asociados a proteínas G y a diversos segundos mensajeros.

Las proteínas G pueden activar un canal iónico por mecanismos directos e indirectos. La *activación directa* significa que la proteína G en cuestión, una vez activada por su correspondiente receptor, opera directamente sobre la molécula del canal sin necesidad de elementos intermedios. Por ello, el tiempo de latencia es breve, entre 150 y 650 mseg. Podría hablarse de un acoplamiento entre sitios específicos de la proteína G subunidad y sitios específicos del canal, del mismo modo que ocurre entre la proteína G y la adenilciclasa. En ocasiones, la subunidad α actúa sobre el canal, mientras que en otras, como es el caso del canal de K^+ abierto por excitación de receptores muscarínicos M_2, es el complejo βγ el elemento responsable.

La *activación indirecta* implica que la proteína G provoca la liberación de segundos mensajeros y sus correspondientes sistemas efectores, los que finalmente actúan sobre el canal. Con frecuencia coexisten los mecanismos directos e indirectos.

III. ACCIONES RELACIONADAS CON RECEPTORES DE MEMBRANAS CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA PROPIA

Existen receptores de membrana cuya naturaleza es enzimática por sí misma. Esto significa que en la porción extracelular del receptor existe un dominio al cual se fija el ligando, y que la presencia del agonista en este dominio provoca la modificación adecuada para que la porción intracelular de esa molécula, la que posee la actividad enzimática, actúe sobre sus sustratos específicos. Pertenecen a este tipo de receptores los sistemas de la guanililciclasa y de cinasas que autofosforilarán la propia proteína en residuos de tirosina (actividad tirosín-cinasa) (fig. 3-1 B y D).

1. Sistema guanililciclasa

El GMP cíclico (GMPc) es un segundo mensajero que abunda en numerosas células de organismos inferiores y superiores, incluidos los mamíferos: células endoteliales y epiteliales (vasos, bronquios y pared intestinal), conos, bastones y células cerebelosas, y en todas las células que fijan el péptido natriurético. Se forma por la acción de la guanilciclasa y es metabolizado por fosfodiesterasas. El GMPc se comporta como señal intracelular, capaz de actuar sobre proteín-cinasas, fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, canales iónicos y otras proteínas.

Se distinguen dos tipos de guanililciclasas, uno situado en la membrana plasmática y otro en la fracción citosó-

lica de las células. En las membranas plasmáticas se han aislado varias formas de guanililciclasas que constituyen actualmente una familia. Se caracterizan por conformar una proteína monomérica que posee una única porción transmembrana. En su porción externa N-terminal se encuentra el dominio que actúa como receptor, capaz de identificar y fijar a diversos péptidos, como los factores natriuréticos de aurícula y cerebro (cap. 21), enterotoxinas de *E. coli* y péptidos de huevos de invertebrados que estimulan la motilidad y el metabolismo de espermatozoides. En su porción intracelular se encuentra el dominio con actividad del tipo de una proteín-tirosín-cinasa y en su parte más próxima a la porción C-terminal se encuentra el dominio con actividad guanililciclasa.

En la fracción soluble de las células, la guanililciclasa adopta una conformación dimérica con dos subunidades, α y β, de 82 y 70 kD, respectivamente. Cada subunidad parece que tiene un dominio en situación C-terminal con actividad guanililciclasa y es posible que se necesite la acción conjunta de ambas para que se exprese plenamente su actividad enzimática. Una característica de esta guanililciclasa es su capacidad para ser estimulada por el óxido nítrico (NO) y otros nitratos (v. caps. 20 y 40). El NO activa la guanililciclasa soluble mediante fijación previa a un grupo hem situado en la porción nuclear de la enzima. Frecuentemente, las células que contienen la enzima productora de NO no son las mismas que producen el GMPc; ello quiere decir que el NO, que tiene gran capacidad de difusión, sale de la célula productora y pasa a la célula efectora (v. cap. 20).

El GMPc ejerce diversas funciones. Una de las mejor conocidas es su influencia sobre los bastones de la retina, donde actúa directamente sobre canales catiónicos sin que haya de por medio ninguna cinasa, manteniéndolos abiertos en un estado de parcial despolarización. La luz, mediante la acción del fotón, activa la molécula de rodopsina cuya estructura es homóloga con la de los receptores asociados a proteína G; de hecho, la rodopsina activada actúa sobre la proteína G (transducina), la cual anula el estado de inhibición en que se encuentra una fosfodiesterasa (PFE). En consecuencia, la PDE actuará sobre el GMPc reduciendo su concentración, con lo que el canal catiónico se cierra y la célula se hiperpolariza.

2. Receptores con actividad intrínseca tirosín-cinasa

El interés por los receptores con actividad tirosín-cinasa (Trk: *Tyrosine receptor kinase*) ha aumentado progresivamente al comprobar su participación en las acciones de ligandos cuyo papel ha experimentado una importancia creciente, como son la insulina, los *factores de crecimiento* y los *factores neurotróficos* (fig. 3-1 D). La activación de estos receptores provoca funciones muy diversas y trascendentales: regulación de la proliferación y diferenciación de las células, promoción de la supervivencia celular, ajustes en el metabolismo celular, etc.

2.1. Activación de Ras y cascada de cinasas

Todos los Trk poseen un dominio extracelular que contiene el sitio al que se fija el ligando, un solo segmento hidrófobo transmembrana en disposición α-hélice y un dominio citosólico en que se incluye la región que posee actividad cinásica (fig. 3-19 A). Debido a la fijación del ligando, la mayoría de los Trk se dimerizan y la proteín-cinasa de cada monómero fosforila un conjunto concreto de residuos de tirosina en el dominio citosólico de su pareja dimérica, proceso al que se denomina autofosforilación. En el caso de la insulina, su receptor es un tetrámero (v. cap. 54), dos de cuyas subunidades poseen la actividad tirosín-cinasa. En cualquier caso, las subunidades se unen covalentemente, pero para que exista autofosforilación, es preciso que el ligando se una al receptor. Los residuos de fosfotirosina desempeñan un papel crucial para transferir la señal del ligando hacia las moléculas intracelulares; algunos Trk también pueden fosforilar otras proteínas que forman parte de otras vías de señalización celular.

Una vez activado el Trk, su dominio citosólico se ha de asociar con una cadena de proteínas (fig. 3-19 A). Por ejemplo, la proteína GRB_2 se acopla, por un lado, al Trk en uno de los residuos de fosfotirosina y, por el otro, a una segunda proteína, la Sos que, al ser activada por GRB_2, funciona como una proteína de intercambio de nucleótido de guanina (GEF); concretamente, la unión de Sos a la proteína Ras convierte a ésta en su forma activa asociada a GTP, dotándola entonces de capacidad para desencadenar toda una cascada de proteín-cinasas que influirán en los procesos de proliferación y diferenciación celulares. Las proteínas Ras, en efecto, desempeñan un papel fundamental para transducir las señales originadas en los Trk e iniciar la cascada de reacciones antes indicadas (fig. 3-19 B):

La proteína Ras activada se unirá al dominio N-terminal de Raf, una cinasa serina/treonina.

Raf se unirá y fosforilará a la proteína MEK, otra proteín-cinasa que fosforila residuos de serina y tirosina.

MEK fosforilará y activará a una MAP-cinasa, otra serín/treonín-cinasa.

La MAP-cinasa fosforila a muchas proteínas diferentes, incluidos factores de transcripción que regulan la expresión de importantes proteínas del ciclo celular y de la diferenciación (v. más adelante).

2.2. Otros sistemas efectores

Como antes se ha indicado, los Trk activados pueden fijar sus residuos de fosfotirosina a diversas enzimas, vía dominios SH_2; estas enzimas son la isoforma γ de fosfolipasa C, una fosfatidilinositol-cinasa 3 (PI-3), una tirosín- fosfatasa llamada Syp y una proteína GAP asociada a Ras. De este modo, la activación de receptores Trk se amplía hacia diversas vías de señalización; por ejemplo, la implicación de una PLCγ implica movilizar la vía de los fosfoinosítidos para formar IP_3 y DG, con las consecuencias antes descritas.

3. Receptores con otras actividades intrínsecas enzimáticas

Existen receptores de membrana que poseen actividad *proteín-fosfatasa* en su dominio citosólico. Estos receptores retiran los grupos fosfato de los residuos fosfotirosina presentes en diversos sustratos proteicos, con lo que modifican su actividad.

Otros receptores de membrana presentan actividad *serín/treonín-cinásica;* al ser activados, fosforilan residuos de serina o treonina en su propio dominio citosólico.

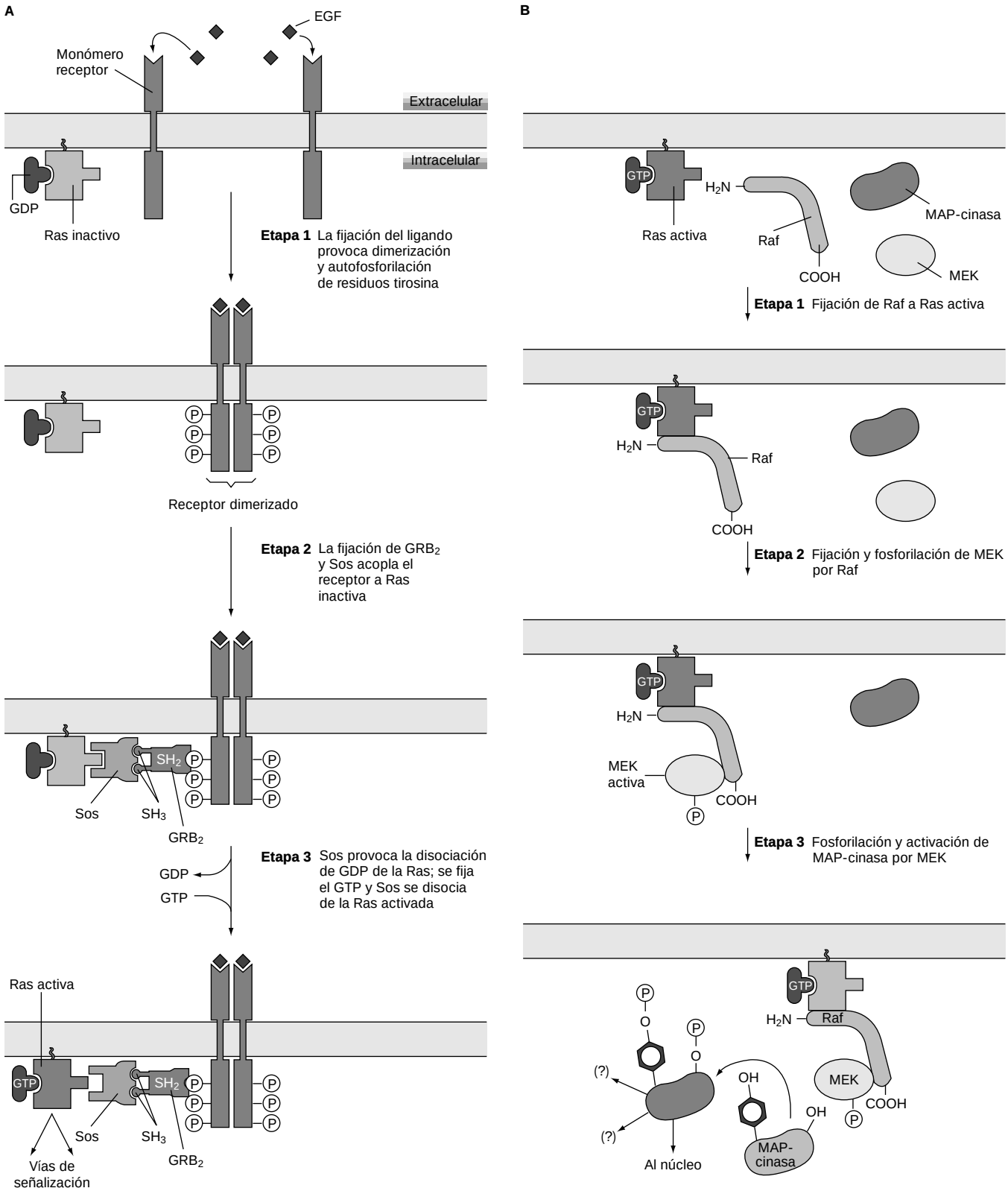


Fig. 3-19. Activación de receptores con actividad tirosín-cinasa intrínseca (Trk). Ejemplo de la acción activadora del factor de crecimiento EGF. A) Secuencia de pasos sucesivos hasta alcanzar la activación de la proteína Ras. B) Secuencia de activación de la cascada de cinasas, hasta activar la MAP-cinasa (MAP: proteína asociada a microtúbulos o proteína activada por mitógenos). Véase la explicación en texto. (Modificada de Lodish et al, 1995.)

IV. ACCIONES RELACIONADAS CON RECEPTORES ASOCIADOS A TIROSÍN-CINASA

Estos receptores se diferencian de los Trk, antes descritos, en que ellos no poseen la actividad tirosín-cinasa en su molécula, sino que se encuentran directamente asociados a otras moléculas citosólicas independientes, que son las tirosín-cinasas (fig. 3-1 E). Poseen estructura dimérica y, al ser activados, se monomerizan formando homodímeros o heterodímeros. Esto desencadena la fijación a, y posterior activación de una proteína citosólica con actividad tirosín-cinasa. La cinasa activada fosforila residuos de tirosina en el propio receptor (porción intracitoplásmica) que adquiere entonces capacidad para fosforilar a su vez diversos sustratos.

Los ligandos naturales que utilizan este tipo de receptores son diversas citocinas, interferones y factores de crecimiento.

V. RECEPTORES DE MEMBRANA Y ACCIÓN EN EL NÚCLEO

Como se explica más adelante, existen receptores intracelulares que, tras ser activados por sus ligandos, se introducen en el núcleo y modifican o regulan la expresión génica, pero también los ligandos que activan receptores de membrana son capaces de provocar modificaciones o respuestas a largo plazo que implican la regulación de la expresión génica. Con frecuencia, esta acción se desarrolla en dos fases. La primera consiste en la inducción de genes de acción inmediata o temprana (IEG*: immediate early-genes*), cuyo ARNm comienza a aumentar en 15 min tras la activación del receptor y se mantiene elevado no más de 30-60 min. Esta inducción se realiza invariablemente a través de proteín-cinasas que penetran en el núcleo, donde directa o indirectamente fosforilan residuos de treonina, serina o tirosina en proteínas de la región promotora de los genes que van a codificar las proteínas denominadas *factores de transcripción* (figs. 3-20 y 3-21).

En una segunda fase, los factores de transcripción penetran de nuevo en el núcleo para activar los genes de acción tardía, de inicio más lento y duración mayor, capaces de codificar proteínas diversas: receptores, enzimas relacionadas con la síntesis de mediadores o con vías de señalización de ligandos, etc.

Los genes inducidos por ligandos que inicialmente activan la vía del AMPc poseen una secuencia de ADN denominada elemento de respuesta al AMPc (CRE: *cAMP response element*). Los ligandos que generan la formación de AMPc activan la PKA; la subunidad catalítica de esta cinasa puede penetrar en el núcleo donde fosforila la serina 133 de una proteína nuclear denominada CREB *(CRE binding)* porque, al ser fosforilada, se fija a la secuencia CRE de un particular gen y estimula el proceso

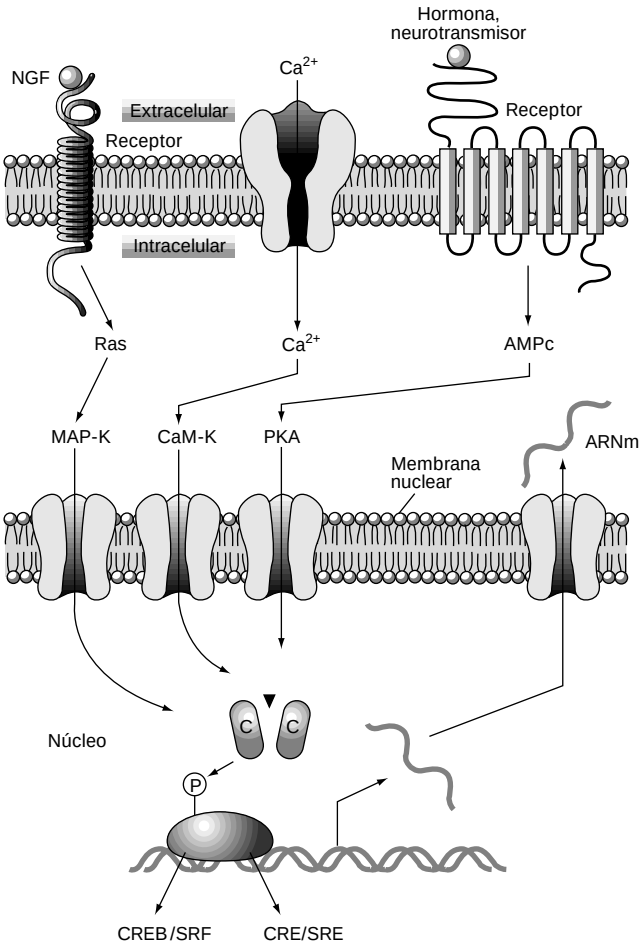


Fig. 3-20. Diversas vías de señalización, a través de sus respectivas cinasas, llegan a activar factores de transcripción y a modular la expresión de genes. La PKA y la CaM-K fosforilan el factor de transcripción CREB; la MAP-K activada por Ras fosforila el factor SRF.

de transcripción (fig. 3-20), pero esta proteína CREB es también activada por otras cinasas que forman parte de otras vías de transducción de señales; por ejemplo, la cinasa estimulada por Ca/M, la PKC, etc. Por consiguiente, la proteína CREB es un factor de transcripción que sirve a diversas vías de transducción de señales. Muchos de los genes activados por CREB son IEG que codifican factores de transcripción, los cuales influirán posteriormente para provocar los genes de acción tardía. En efecto, CREB y otros factores de transcripción generan un grupo de IEG entre los que se encuentran c-*fos, fos*-B, c-*jun, jun*-B, *zif-268*, etc. Los productos de estos genes son asimismo factores de transcripción. En el caso de c-*fos* y c-*jun* codifican las proteínas Fos y Jun rápidamente en respuesta a la activación celular; se asocian ambas en un heterodímero que se fija a una secuencia reguladora de ADN conocida como AP-1 y de este modo regula la transcripción del gen en que dicha secuencia se encuentra: un gen de acción tardía (fig. 3-21).

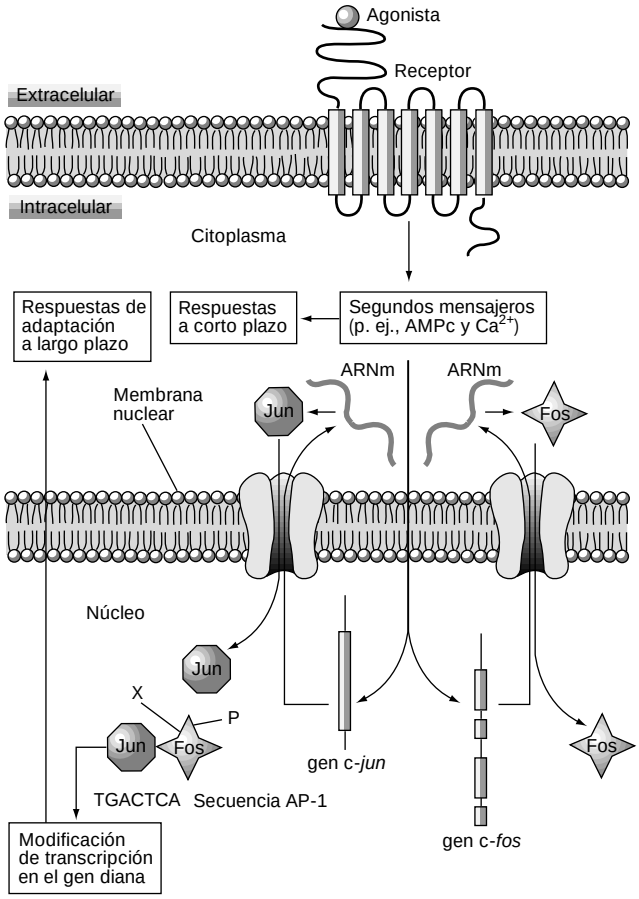


Fig. 3-21. La activación de receptores de membrana origina respuestas a corto y largo plazo, merced a la inducción de genes de acción inmediata. (Modificada de Feldman et al, 1997.)

Como fácilmente se puede comprender, gran número de respuestas a la acción de los factores de crecimiento requiere la activación de genes, incluidos los IEG. Para ello, a partir de la activación de Ras y de la sucesiva cascada de cinasas, la MAP-cinasa penetra en el núcleo donde fosforila un dominio C-terminal de una proteína llamada factor complejo ternario (TCF). El TCF fosforilado se asocia a dos moléculas de una proteína llamada SRF *(serum response factor)* (fig. 3-20) que se encuentra fijada a una secuencia de ADN reguladora de la transcripción de múltiples genes (p. ej., el c-*fos*); así se forma un complejo que inicia el proceso de transcripción. Pero en este caso, también el SRF puede ser fosforilado directamente en sus residuos de serina por otras cinasas distintas de las que fosforilan el TCF.

La unión al ADN se realiza de formas diversas, lo que ha inducido a la clasificación de estos receptores en varias clases. En el caso de las moléculas esteroideas hay una fijación del receptor a repeticiones invertidas: clase I. En el caso de los receptores del ácido retinoico (RAR), un derivado de la vitamina A, del receptor tiroideo (TR), vitamina D (VDR) y receptor activado del proliferador de perixosomas (PPAR), el receptor nuclear se heterodimeriza con otro receptor (RXR o receptor del ácido 9-*cis*-retinoico) y se fija a repeticiones directas separadas por un número variable de bases: clase II. Los receptores de clase III se fijan a repeticiones directas de ADN como homodímeros (receptores RXR, HNF-4, COUP/ARP). Los de clase IV se fijan como monómeros a un único motivo de reconocimiento con núcleo hexamérico, flanqueado por secuencias adicionales; pertenecen a esta clase los receptores de Rev-erbα y Rev-erbβ, NGF1-B, SF-1, RORα, etc.

VI. ACCIONES RELACIONADAS CON RECEPTORES INTRACELULARES

Varias moléculas lipófilas de pequeño tamaño difunden a través de las membranas celular y nuclear para interactuar directamente con factores de transcripción celulares. Los ligandos naturales que se comportan de este modo son las hormonas de naturaleza esteroidea (estrógenos, gestágenos, andrógenos, gluco y mineralocorticoides), los retinoides (ácido retinoico y otros derivados de la vitamina A), las hormonas tiroideas y la vitamina D con sus metabolitos activos. Todos estos compuestos se fijan y regulan la actividad de miembros específicos de una superfamilia de factores de transcripción, que presentan marcada homología estructural.

Los factores presentan tres dominios (fig. 3-22): *a)* el amino terminal de longitud y secuencia muy diferentes entre los factores *b)* el de fijación al ADN que se encuentra hacia el centro de la molécula y posee un motivo «en dedo de cinc», y *c)* el segmento carboxiterminal al que se fija el ligando. La secuencia de ADN a la que se fija el factor de transcripción se llama *elemento de respuesta hormonal.*

Con la excepción del receptor tiroideo, cuya localización es exclusivamente nuclear, los receptores libres se pueden encontrar en la fracción citosólica. En el caso de las hormonas gonadales, los receptores no ocupados suelen estar también en el núcleo, pero en el caso de los corticoides están en el citoplasma en asociación con otras proteínas con las que forman complejos. La presencia del ligando y la asociación con su receptor libera a éste de las otras proteínas y le permite penetrar en el núcleo para fijarse a los elementos de respuesta hormonal presentes en los genes diana.

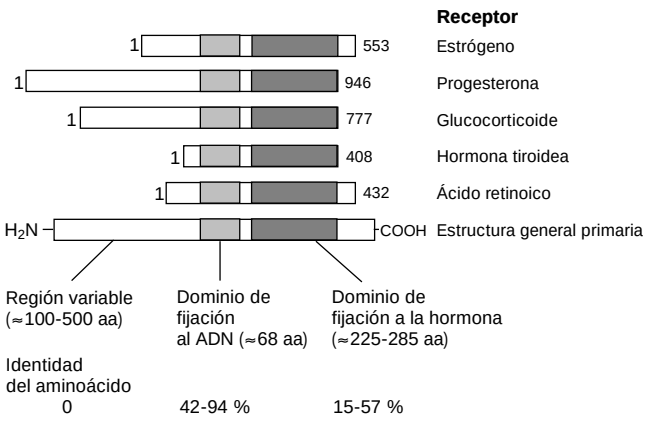


Fig. 3-22. Patrón general de los factores de transcripción en la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas.

La acción del receptor (factor de transcripción) puede consistir en promover la transcripción en forma cooperativa con otros factores, o en suprimir la acción inhibidora que alguno de estos factores esté ejerciendo. Pero no se debe olvidar que las hormonas también pueden reprimir la expresión de genes, lo que significa que la interacción de la hormona con sus respectivos factores de transcripción conseguirá que éstos actúen inhibitoriamente en ciertos genes. Por último, la actividad de los receptores esteroideos puede ser modulada por procesos de fosforilación derivados de otras vías intracelulares de señalización.

VII. MECANISMOS DE REGULACIÓN DE RECEPTORES

Basándose en la capacidad de cuantificar el número de receptores presente en un sistema, es posible comprobar que la activación de un receptor puede provocar a lo largo de un período determinado de tiempo, la reducción del número de receptores. Por el contrario, el bloqueo o antagonismo de dicho receptor eleva el número de receptores. El primer fenómeno se llama regulación por disminución *(down-regulation)* y el segundo, regulación por aumento *(up-regulation)* (v. cap. 2, I, 6). Estos procesos requieren cambios sustanciales de movilización de las moléculas receptoriales que implican, en un caso, fenómenos de endocitosis seguidos de lisis, y en el otro, fenómenos de síntesis y exteriorización de dichas moléculas.

La endocitosis es el principal mecanismo por el cual los receptores de ligandos de tipo peptídico (insulina, glucagón y factores de crecimiento) sufren fenómenos de regulación por disminución. El complejo ligando-receptor es captado e internado en la célula por endocitosis, para que después la hormona sea degradada en los lisosomas; es lo mismo que ocurre con las lipoproteínas de baja densidad asociadas a su receptor (v. cap. 55). Los receptores, despojados de su ligando, no se reciclan a la suficiente velocidad de modo que tardan en llegar de nuevo a la membrana celular. Lógicamente, la reducción en el número de receptores conlleva una disminución de la respuesta.

En el caso de los receptores Trk que fijan factores de crecimiento, la cinasa PI-3 desempeña un papel importante en la endocitosis y regulación por disminución. Al igual que ocurre con otros Trk, los residuos fosfotirosina en el residuo citosólico del receptor activado sirven como sitios de fijación específica para diversas proteínas: la cinasa PI-3, la PLCγ, la GAP y Syp. Sólo cuando se suprimen los sitios de fijación a la cinasa PI-3 se consigue alterar el proceso de internación de receptores.

Receptores asociados a proteínas G. Los mecanismos que mejor se conocen por los que la activación de estos receptores induce un proceso de regulación o control en los sistemas de señalización son los referentes a la activación de receptores asociados a proteínas G, estudiados inicialmente y con profundidad en el β-adrenoceptor; se ha ampliado mucha información hacia otros receptores.

En el caso del β_2-adrenoceptor se han diferenciado dos procesos de adaptación: desensibilización a largo plazo, provocada por estimulaciones prolongadas con ligandos agonistas, y a corto plazo debida a estimulaciones breves.

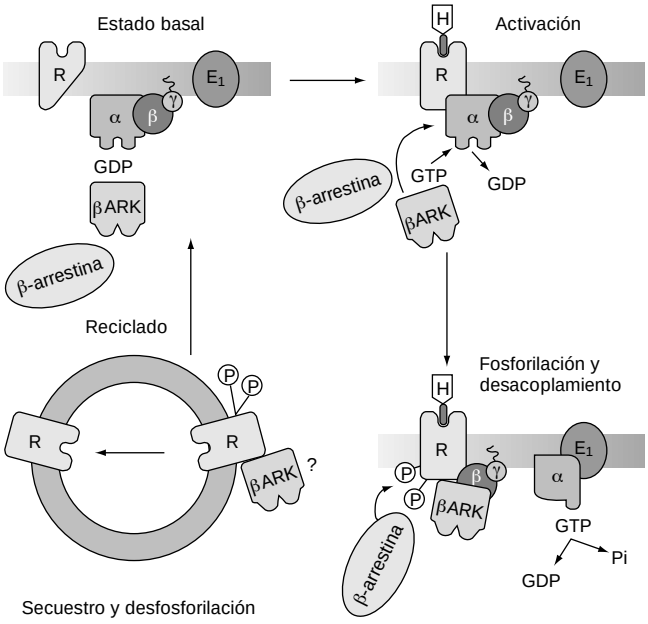


Fig. 3-23. Mecanismos implicados en la desensibilización rápida de receptores acoplados a proteínas G. Para explicación, véase el texto. (Según Murga y Mayor, 1996.)

En la primera hay una reducción del número total de receptores que se manifiesta a lo largo de varias horas (regulación por disminución). En una primera etapa (unas 4 horas), que parece que requiera la fosforilación de los receptores por PKA, aumenta la velocidad de degradación en un proceso mediado por vesículas de clatrina y en el que al parecer se implican dos residuos de tirosina del extremo C-terminal del receptor. En la segunda fase del proceso (4-24 horas) hay una reducción de la síntesis de nuevas moléculas a consecuencia de un aumento en la inestabilidad del ARNm.

La desensibilización a corto plazo se caracteriza por una rápida atenuación de la respuesta y una rápida recuperación tras la desaparición del estímulo.

La regulación a corto plazo es llamada *desensibilización heteróloga* cuando la estimulación provocada por un agonista atenúa la respuesta a otros agonistas que activan receptores distintos y *desensibilización homóloga* cuando la estimulación persistente de un receptor ocasiona una atenuación de la respuesta exclusivamente a dicho receptor.

En la desensibilización homóloga a corto plazo, la regulación se produce únicamente en el receptor y se observa un rápido desacoplamiento entre el receptor y su proteína G, seguido de un secuestro transitorio del receptor hacia el interior de la célula. Este desacoplamiento funcional se debe a la fosforilación del receptor. En el caso de los β_2-adrenoceptores, la fosforilación podría deberse a la actividad de la PKA, que tarda unos minutos en aparecer, pero existe otra más rápida e importante que se debe a la acción de una serín/treonín-cinasa denominada βARK (fig. 3-23).

Esta cinasa únicamente fosforila el receptor β_2 cuando está ocupado por un agonista. A diferencia de la PKA, la βARK requiere un factor adicional, una proteína citosólica que se llama β-arrestina, se une al receptor e impide su interacción con la proteína G. La acción de la βARK se ve facilitada por el complejo βγ de la proteína G, que por un lado facilita su traslocación hacia la membrana y, por el otro, la activa directamente. La βARK, sin embargo, no es específica de los β-adrenoceptores porque fosforila también los receptores de otros ligandos.

Actualmente se conoce que la βARK pertenece a una familia de serín/treonín-cinasas específicas que intervienen no sólo en la regulación de los β-adrenoceptores sino en la de otros muchos receptores acoplados a proteínas G; por ello se llaman GRK. Se han clonado varios miembros: la rodopsín-cinasa (GRK_1 o RK), las βARK_1 y βARK_2 (GRK_2 y GRK_3), y otras más. Presentan amplias similitudes de secuencia entre ellas. Sus principales características comunes son:

a) Preferencia por la forma activa del receptor (unido al agonista).
b) Las de localización citosólica. Rápida traslocación transitoria a la membrana, inmediatamente después de la activación del receptor, por parte de las de localización citosólica.
c) Incremento de la actividad de estas proteínas por asociación a varios sitios del receptor, distintos del sitio de fosforilación.

VIII. ACCIONES RELACIONADAS CON LA INHIBICIÓN DE ENZIMAS

1. Conceptos básicos y su aplicación

La estrategia analizada hasta este punto para comprender las acciones de los fármacos ha sido estudiar las múltiples moléculas receptoras de ligandos endógenos, las cuales constituyen dianas excepcionales para el diseño de fármacos con acción específica y selectiva, tanto de carácter agonista como antagonista. Una segunda estrategia con posibilidades casi ilimitadas de acción, y que ha dado óptimos frutos en la creación de fármacos con excepcionales actividades terapéuticas, es actuar sobre las enzimas que intervienen en la transformación de productos endógenos, bien del propio organismo o de agentes patógenos que lo invaden. Esta acción farmacológica es eminentemente de carácter inhibidor.

El fundamento en que se basa la utilización de la inhibición enzimática como mecanismo de acción farmacológica es el hecho de que la inhibición de una enzima, elegida como diana adecuada, provoque el incremento o acumulación del sustrato (o sustratos) y la correspondiente reducción del metabolito (o metabolitos), de forma que uno de estos dos resultados represente la aparición de una respuesta clínicamente útil. Existen diversas maneras de llegar a estos objetivos. Es posible:

a) Inhibir directamente la enzima de una reacción simple por la que un sustrato es metabolizado.
b) Inhibir directamente una enzima dentro de una cadena o vía biosintética más o menos larga, de forma que se limite la producción de uno de sus metabolitos, el cual provoca una respuesta clínicamente perjudicial o bien es esencial para el crecimiento de una línea celular cancerosa o de un agente patógeno.
c) Inhibir la enzima responsable de la síntesis de un cofactor cuya regeneración es indispensable para que se mantenga la cadena de biosíntesis.
d) Inhibir simultáneamente dos o más pasos enzimáticos a lo largo de una vía de biosíntesis.
e) En el caso de que en el curso de una reacción se acumulen sustancias que autoinhiban el avance de una vía biosintética, es posible inhibir enzimas que tuvieran como objetivo metabolizar esas sustancias inhibidoras.
f) Administrar, junto con el fármaco activo y útil, otro que inhiba las enzimas metabolizadoras del primero, potenciando así su acción.

2. Tipos de inhibición

Los procesos de inhibición enzimática se dividen en dos tipos, reversible e irreversible. Es *reversible* cuando el inhibidor se fija a la enzima mediante una combinación apropiada de fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, enlaces electrostáticos y fuerzas de atracción hidrófoba. La intensidad de dicha unión está determinada por la constante de equilibrio K_i para la disociación del complejo enzima-inhibidor-sustrato en el caso de los inhibidores clásicos (aunque la situación puede ser más compleja para los inhibidores de asociación lenta y para los inhibidores de asociación lenta y fuerte).

En las reacciones de inhibición *irreversible*, a partir de una unión inicial del inhibidor (o del sustrato) con la enzima, se forma un enlace covalente entre un grupo funcional situado en la enzima y uno de estos dos: el inhibidor o un residuo reactivo formado a partir del sustrato.

Los inhibidores reversibles pueden ser competitivos, no competitivos, incompetitivos o de tipo mixto, dependiendo de su punto de entrada en el esquema de la reacción enzima-sustrato. La mayoría de los inhibidores reversibles utilizados como fármacos son competitivos, pero constituyen una notable excepción los glucósidos cardiotónicos que inhiben la ATPasa-Na^+/K^+. Una de las razones para que esto suceda es que el diseño de inhibidores se base, en buena parte, en su parecido estructural con el sustrato, por lo que ambos se unen a un mismo sitio de la enzima. Un tipo especial de inhibidor competitivo es el análogo en estado de transición. Se trata de un compuesto estable cuya estructura se parece a la porción del sustrato durante su estado de transición enzimática.

Los compuestos que producen inhibición enzimática irreversible se dividen en dos grupos: *a)* los inhibidores dirigidos al sitio activo poseen una función reactiva que, una vez unido el inhibidor a la superficie de la enzima, forma un enlace covalente con un grupo funcional en el sitio activo de la enzima o próximo a él y *b)* los inhibidores con base en el mecanismo (sustratos *suicidas*) no poseen un grupo funcional biológicamente reactivo sino que, al actuar como sustratos, son modificados inicialmente por la enzima convirtiéndose en una molécula que contiene la función reactiva y ésta forma luego el enlace covalente con el grupo situado en la enzima.

En raras ocasiones se forma un complejo final inerte, en que el residuo del sustrato permanece unido covalentemente a la enzima o bien el inactivador basado en el mecanismo es modificado por la enzima para formar un derivado que no se une de forma covalente, pero sí fuertemente a la enzima.

Para que un inhibidor enzimático sea un buen fármaco que tenga aceptable utilización clínica ha de elegir bien el ambiente bioquímico en que se mueve la enzima, ha de actuar de modo específico y esta especificidad no debe acompañarse de reacciones adversas. El ambiente bioquímico está determinado por el lugar que ocupa una enzima en una cadena determinada de reacciones y de las peculiaridades de las distintas fuerzas reactivas que entran en juego en dicha cadena. Así, puede ocurrir que el resultado de la inhibición origine una fuerza reactiva que anule las consecuencias de la inhibición o que contrarreste la propia

Tabla 3-4. Ejemplos de enzimas inhibidas reversible e irreversiblemente por fármacos

Inhibición reversible	
Xantinooxidasa	Alopurinol (cap. 56)
Anhidrasa carbónica	Acetazolamida (cap. 47)
Prostaglandín- sintetasa	Indometazina (cap. 22)
ATPasa-Na^+/K^+	Digitálicos (cap. 35)
Enzima convertidora de la angiotensina	Captopril (caps. 21 y 39)
Timidilato-sintetasa	5-Fluorouracilo (cap. 61)
ADN y ARN-polimerasas	Citarabina (cap. 61)
Dihidrofólico-reductasa	Metotrexato (cap. 61)
Acetilcolinesterasa	Fisostigmina (cap. 13)
Aromatasa	Aminoglutetimida (cap. 52)
ATPasa-H^+/K^+	Omeprazol (cap. 45)
Plasmina	Ácido tranexámico (cap. 46)
Dopa-descarboxilasa	Benserazida, carbidopa (cap. 30)
Aldosa-reductasa	Tolrestat (cap. 54)
Inhibición irreversible	
Dihidropteroato-sintetasa	Sulfamidas (cap. 68)
Monoaminooxidasas	Tranilcipromina (cap. 32)
MAO B	Selegilina (cap. 30)
Acetilcolinesterasa	Organofosforados (cap. 13)
Transpeptidasas (bacterias)	Antibióticos β-lactámicos (cap. 64)
Alanín-racemasa	Cicloserina (cap. 69)
GABA-transaminasa	Vigabatrina (cap. 29)
β-Lactamasa	Ácido clavulánico (cap. 64)
Aromatasa	4-Hidroxiandrostenediona (cap. 50)
Peptidiltransferasa	Cloranfenicol (cap. 67)
Ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico (cap. 22)

acción inhibidora. Asimismo, no siempre es fácil encontrar el inhibidor selectivo porque muchas enzimas que cumplen funciones biológicas muy diferentes y originan productos muy distintos tienen en cambio un notable parecido estructural, lo que hace que un inhibidor desgraciadamente pueda inhibir de manera simultánea sistemas biológicos muy diferentes. Esta selectividad alcanza su grado máximo de necesidad cuando se trata de inhibir enzimas de un organismo infectante sin que se afecten las enzimas del organismo infectado.

En la tabla 3-4 se exponen algunos fármacos inhibidores enzimáticos que han mostrado plena y contrastada eficacia clínica. La enumeración dista de ser exhaustiva y a lo largo de la lectura de esta obra se ofrecerán numerosos ejemplos que demuestran la frecuencia con que el diseño farmacológico con fines terapéuticos elige este particular mecanismo de acción molecular. Existen, además, múltiples posibilidades abiertas a medida que se van conociendo mejor las bases bioquímicas de las enfermedades y las vías de síntesis de mediadores cuyo exceso constituye un factor patogenético.

IX. NUEVOS MECANISMOS DE ACCIÓN MOLECULAR

El conocimiento creciente de las bases genéticas de las enfermedades y la moderna tecnología molecular permiten incorporar nuevos modos de acción, entre los cuales destacan la acción mediante *anticuerpos específicos* y la *terapia génica*. La elaboración de anticuerpos monoclonales comienza a ser utilizada en la terapéutica, bien para bloquear la acción de moléculas únicas (p. ej., el abciximab, v. cap. 46), o para inutilizar clones celulares completos (linfocitos y timocitos, v. cap. 23). El análisis de las posibilidades que ofrece la terapia génica y de sus implicaciones obliga a abordarla con particular precisión, para lo que se le dedica el último capítulo de esta obra.

BIBLIOGRAFÍA

Ackerman MJ, Clapham DE. Mechanism of disease: Ion channels, basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575-1586.

Becker CM. Glycine receptors: Molecular heterogeneity and implications for disease. *The Neuroscientist* 1995; 1: 130-141.

Bettler B, Mulle C. Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1995; 34: 123-139.

Birnbaumer L. G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 675-705.

Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Trends Neurosci* 1993; 16: 500-506.

Clapham DE, Neer EJ. G protein βγsubunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 167-204.

Conn PJ, Pin J-P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 205-237.

Exton JH. Phospholipase D: enzymology, mechanisms of regulation and function. *Physiol Rev* 1997; 77: 303-320.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997.

Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. *J Biol Chem* 1994; 269: 17713-17722.

García-Sevilla JA, ed. *Receptores para neurotransmisores*. Barcelona: Neurociencias, 1996.

Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure and regulation. *Physiol Rev* 1997; 77: 359-396.

Hilgemann DW. Cytoplasmic ATP-dependent regulation of ion transporters and channels: mechanisms and messengers. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 193-229.

Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 361-396.

Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. *Nature* 1994; 371: 119-122.

Kaila K. Ionic basis of $GABA_A$ receptor channel function in the nervous system. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 489-537.

Kaup UB. The cyclic nucleotide-gated channels of vertebrate photoreceptors and olfactory epithelium. *Trends Neurosci* 1991; 14: 150-157.

Lodish H, Baltimore D, Berk A et al. *Molecular Cell Biology*. Nueva York, W. H. Freeman & Co, 1995.

McBain CJ, Mayer ML. N-Methyl-D-aspartate acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723-760.

Means AR, Van Berkum MFA, Bagchi I, Lu KP, Rasmussen CD. Regulatory functions of calmodulin. *Pharmacol Ther* 1991; 50: 255-270.

Murga C, Mayor F, Jr. Mecanismos de regulación de receptores acoplados a proteínas G. En: García Sevilla JA, ed. *Receptores para neurotransmisores*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.

Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 171-191.

Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR. The Glycine receptor. *Pharmacol Therap* 1997; 73: 121-146.

Sandler M, Smith HJ, eds. *Design of Enzyme Inhibitors as Drugs*. Oxford: Oxford University Press, 1985.

Stein WD. Kinetics of the multidrug transporter (P-Glycoprotein) and its reversal. *Physiol Rev* 1997; 77: 545-590.

4

Absorción, distribución y eliminación de los fármacos

J. A. Armijo

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Relación entre la dosis, la concentración plasmática y el efecto

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la *biofase*, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores. Debajo de este intervalo, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; por encima, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados.

La concentración de un fármaco que se alcanza en su lugar de acción es la consecuencia de los siguientes procesos (fig. 4-1):

a) Absorción, es decir, la entrada del fármaco en el organismo que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha.

b) Distribución del fármaco para que llegue primero del lugar de absorción a la circulación sistémica y desde ella hasta los tejidos. Para que el fármaco alcance desde su lugar de absorción su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas para llegar a la sangre y para pasar de ésta al líquido intersticial y, en su caso, al interior de las células e, incluso, de estructuras intracelulares. El paso del fármaco de la sangre a los tejidos depende de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, ya que sólo el fármaco libre difunde libremente a los tejidos.

c) Eliminación del fármaco, sea por *metabolismo* principalmente hepático o por *excreción* del fármaco inalterado por la orina, bilis, etc. En algunos casos, este metabolismo puede producir metabolitos activos cuya presencia también deberá tenerse en cuenta.

La intensidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación varía con el tiempo; por este motivo, la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática sino que varía con el tiempo. El curso temporal de la cantidad de fármaco que hay en el organismo depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. El de los metabolitos dependerá de los procesos de formación y eliminación (fig. 4-2).

En la práctica resulta difícil medir la concentración de los fármacos en su lugar de acción y puesto que en muchos casos el curso temporal de las concentraciones tisulares depende de las concentraciones plasmáticas, suele utilizarse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas para predecir los efectos. Por ejemplo, tras la administración de un fármaco por vía oral aumenta la concentración plasmática, mientras la absorción predomina sobre la eliminación, alcanza un máximo cuando la en-

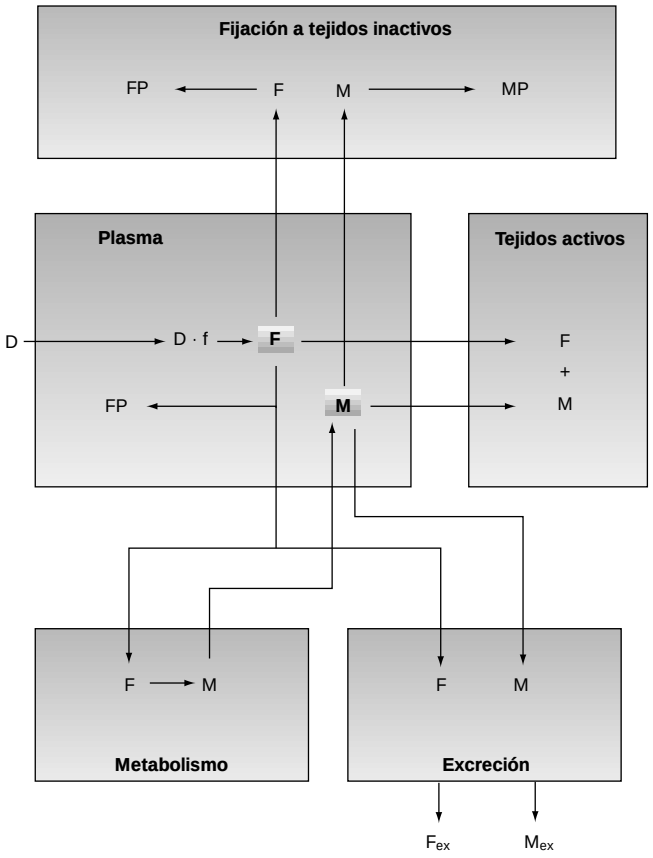


Fig. 4-1. Procesos farmacocinéticos.

APÉNDICE. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

α = Constante de disposición rápida del modelo bicompartimental.
ATP = Ácido trifosfórico.
AUC = Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.
AUC_{ev} = Área bajo la curva obtenida tras la administración extravascular.
AUC_{iv} = Área bajo la curva obtenida por vía intravenosa.
β = Constante de disposición lenta del modelo bicompartimental y tricompartimental.
BHE = Barrera hematoencefálica.
CC = Compartimiento central en el modelo bicompartimental.
Cl = Aclaramiento corporal total del fármaco.
Cl_H = Aclaramiento hepático.
Cl_i = Aclaramiento intrínseco.
Cl_R = Aclaramiento renal.
CME = Concentración mínima eficaz.
CMT = Concentración mínima tóxica.
$C_{máx}$ = Concentración plasmática máxima.
$C_{máx}E$ = Concentración plasmática máxima en equilibrio.
$C_{mín}E$ = Concentración plasmática mínima en equilibrio.
C_p = Concentración plasmática del fármaco.
C_p^0 = Concentración plasmática teórica en el tiempo 0.
C_pE = Concentración plasmática en equilibrio.
CP = Compartimiento periférico en el modelo bicompartimental.
CPP = Compartimiento periférico profundo en el modelo tricompartimental.
CPS = Compartimiento periférico superficial en el modelo tricompartimental.
C_u = Concentración urinaria.
D = Dosis administrada.
$D \cdot f$ = Cantidad de fármaco absorbida.
DI = Dosis inicial.
DM = Dosis de mantenimiento.
$D_{máx}$ = Dosis máxima del metabolismo (máxima cantidad de fármaco que puede eliminarse).
F = Fármaco libre.
f = Fracción de absorción biodisponible.
f' = Fluctuación de los niveles plasmáticos tras la administración de una dosis en un régimen de dosis múltiples.
f_c = Fracción de cambio tras una infusión continua o tras dosis múltiples (cambio que se ha producido respecto al total que debe producirse).
F_{ex} = Fármaco excretado.
f_{ls} = Fracción libre del fármaco en sangre.
f_{lt} = Fracción libre del fármaco en los tejidos.
FP = Fármaco unido a proteínas.
h = Horas.
γ = Constante de disposición ultralenta del modelo tricompartimental.
IE = Intensidad del efecto.
K_a = Constante de absorción.
K_e = Constante de eliminación.
K_m = Constante de metabolismo (concentración para la que está saturado el sistema biotransformante en el 50 %).
K_{12} = Constante de distribución del compartimiento central al periférico.
K_{21} = Constante de distribución del compartimiento periférico al central.
kg = Kilo.
LCR = Líquido cefalorraquídeo.
M = Metabolito activo libre.
M_{ex} = Metabolito activo excretado.
MP = Metabolito activo unido a proteínas.
pH_l = pH de la leche.
PL = Período de lactancia.
Q = Velocidad de infusión continua intravenosa.
Q_H = Flujo sanguíneo hepático.
SNC = Sistema nervioso central.
t = Tiempo.
t' = Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima tras una dosis en la fase de nivel estable = $T_{máx}EE$.
T = Duración de una infusión continua intravenosa corta.
TE = Tiempo eficaz.
$t_{máx}$ = Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima tras una dosis única.
$t_{1/2a}$ = Semivida de absorción.
$t_{1/2e}$ = Semivida de eliminación.
τ = Intervalo de administración en un régimen de dosis múltiples.
V_c = Volumen de distribución en el compartimiento central.
V_d = Volumen de distribución en el modelo monocompartimental.
V_s = Volumen sanguíneo.
V_{ss} = Volumen aparente de distribución en equilibrio.
V_t = Volumen tisular.
V_u = Volumen de orina.

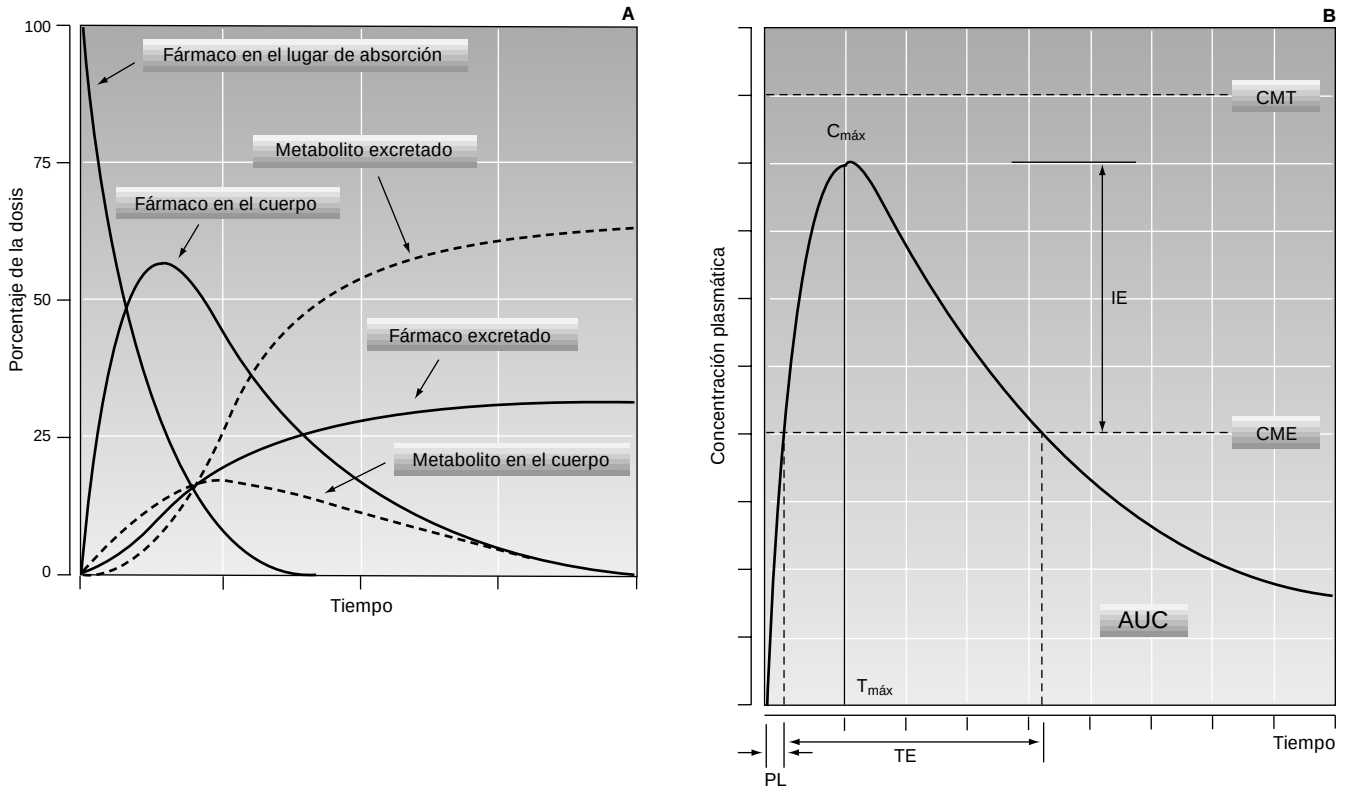


Fig. 4-2. A) Curso temporal de la cantidad de fármaco en el lugar de absorción, del fármaco y su metabolito en el cuerpo, y del fármaco y su metabolito excretados tras la administración de una dosis por vía extravascular. B) Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y relación con sus efectos.

trada iguala a la salida y desciende cuando la absorción disminuye por debajo de la eliminación (fig. 4-2). En los fármacos en los que el efecto depende directamente de la concentración alcanzada en el lugar de acción y en los que esta concentración en la biofase está en equilibrio con la concentración plasmática, es posible establecer una relación entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y el de los efectos mediante unos parámetros que conviene definir:

a) Concentración mínima eficaz (CME): aquélla por encima de la cual suele observarse el efecto terapéutico.

b) Concentración mínima tóxica (CMT): aquélla por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. El cociente entre la CMT y la CME definen el índice terapéutico del fármaco: cuanto mayor sea este índice, más fácil será conseguir efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.

c) Período de latencia (PL): tiempo que transcurre desde la administración hasta el comienzo del efecto farmacológico, es decir, hasta que la concentración plasmática alcanza la CME. Como se comenta más adelante hay fármacos en los que el efecto puede aparecer más tarde.

d) Intensidad del efecto: para muchos fármacos guarda relación con la concentración máxima que se alcance, pero la concentración en los tejidos puede variar en función de la unión a las proteínas del plasma, el flujo sanguíneo regional o la afinidad del fármaco por un determinado tejido. Además, hay fármacos cuya respuesta es de tipo «todo o nada» y otros en los que, al haberse alcanzado el efecto máximo, el aumento de las concentraciones plasmáticas no aumenta la intensidad del efecto sino su duración (v. cap. 6). Si la concentración plasmática supera la CMT, se producirán efectos tóxicos cuya intensidad también dependerá de la concentración máxima alcanzada.

e) Duración de la acción: también llamado tiempo eficaz (TE), es el tiempo transcurrido entre el momento en que se alcanza la CME y el momento en que desciende por debajo de ésta. Hay fármacos, como los que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen acción diferida o irreversible, en los que el efecto se prolongará más allá de sus niveles plasmáticos.

2. Variabilidad individual

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayor parte de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos principalmente depende de factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución y eliminación y, por lo

tanto, la relación entre la dosis que se administra y el nivel plasmático que se alcanza. Además, la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos. Los factores más importantes son los siguientes:

a) Factores fisiológicos, como el patrón genético, la edad, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo.

b) Factores patológicos, como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.

c) Factores yatrógenos, es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta.

3. Concepto de farmacocinética

El conocimiento de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos y de los factores que los alteran es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuados para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente concreto.

La *farmacocinética* estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La *farmacocinética clínica* se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tienen sobre ellos diversos factores fisiológicos, patológicos o yatrógenos. Basándose en estos conocimientos puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, llegando a individualizar el tratamiento en un paciente concreto en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

II. MECANISMOS DE TRANSPORTE

Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas. Aunque las proteínas son las responsables de la mayor parte de las funciones de la membrana, incluyendo algunos procesos de transporte de fármacos, los lípidos condicionan en mayor grado el paso de los fármacos.

Los lípidos pueden ser fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina), colesterol y glucolípidos, y determinan la estructura básica de la membrana. Los fosfolípidos se orientan espontáneamente de forma perpendicular al plano de la membrana, dejando los grupos polares hacia fuera y las cadenas hidrofóbicas de ácidos grasos hacia dentro.

Las proteínas son las responsables de la mayor parte de las funciones de la membrana. Dispersas irregularmente, pueden ocupar la parte externa o interna de la membrana, o atravesarla. Su región hidrófoba interactúa con la de los lípidos, mientras que la hidrófila está en contacto con el agua fuera o dentro de la membrana. Estas proteínas pueden actuar como ionóforos que permiten el acceso de iones y otras pequeñas moléculas polares o como canales que, tras un cambio de conformación, se abren o cierran influyendo en la polaridad de la membrana. También pueden comportarse como transportadores activos, como receptores específicos de ligandos endógenos y como enzimas reguladoras que responden a estímulos fisiológicos y farmacológicos.

Los principales mecanismos de transporte quedan expuestos en el capítulo 3 (v. fig. 3-2). Las moléculas de pequeño tamaño atraviesan las membranas por difusión pasiva, por difusión facilitada o por transporte activo. Las de gran tamaño lo hacen por procesos de pinocitosis y exocitosis. La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende del tamaño de la molécula, de su liposolubilidad y de su grado de ionización: las moléculas pequeñas y no polares son las que difunden con mayor rapidez; las moléculas polares sin carga eléctrica difunden con rapidez si son pequeñas y con lentitud si son mayores; las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica. Las moléculas que pasan mal a través de la bicapa lipídica utilizan proteínas específicas que actúan como canales o como sistemas transportadores: los canales dejan pasar moléculas de un tamaño y una carga determinadas a favor de un gradiente electroquímico; las proteínas transportadoras fijan la molécula y la transfieren a través de la membrana. Cuando este transporte es a favor del gradiente electroquímico, no requiere energía y se denomina difusión facilitada; cuando se realiza contra un gradiente electroquímico, consume energía y se denomina transporte activo.

1. Difusión pasiva

Es el mecanismo de transporte más habitual. La mayor parte de los fármacos tienen un tamaño pequeño-mediano que permite su paso a través de las membranas por difusión pasiva a favor de un gradiente de concentración cuando no están ionizados. La velocidad, según la ley de Fick, será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no difunde a través de la membrana, mientras que la forma no

ionizada difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de ella. La mayoría de los fármacos son electrólitos débiles que están más o menos ionizados dependiendo de su pK_a (fig. 4-3), es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log ([base]/[ácido])$$

Para ácidos:

$$pH = pK_a + \log ([ionizado]/[no\ ionizado])$$

Para bases:

$$pH = pK_a + \log ([no\ ionizado]/[ionizado])$$

La forma no ionizada difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará. Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (p. ej., la sangre respecto a la luz intestinal, orina, leche, saliva o líquido prostático), se producirá una acumulación del fármaco en el lado en que haya mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa.

2. Transporte activo

De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente electroquímico. Requiere consumo de energía procedente del metabolismo celular, por lo que está íntimamente acoplado a una fuente de energía, como la hidrólisis de ATP. Con frecuencia, el transporte de la molécula se asocia al de iones (como H^+ o Na^+), que pueden ser transportados en la misma dirección o en dirección contraria (v. cap. 3, I, C). Esta modalidad de transporte:

a) Debe ser saturable a una concentración que ocupe todos los puntos de fijación de la proteína transportadora.
b) Debe permitir la posibilidad de una inhibición competitiva con sustancias afines.
c) Puede ser inhibida por mecanismos o sustancias que interfieran con la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos como el cianuro), por sustancias que interfieran con las proteínas transportadoras (la uabaína inhibe la ATPasa de la bomba de Na^+) y por la carencia de sustancias necesarias para la síntesis o funcionamiento de las proteínas transportadoras.

Este tipo de transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo proximal renal, el tubo digestivo, el tracto biliar, el paso del LCR a la sangre y el paso de la sangre a la saliva.

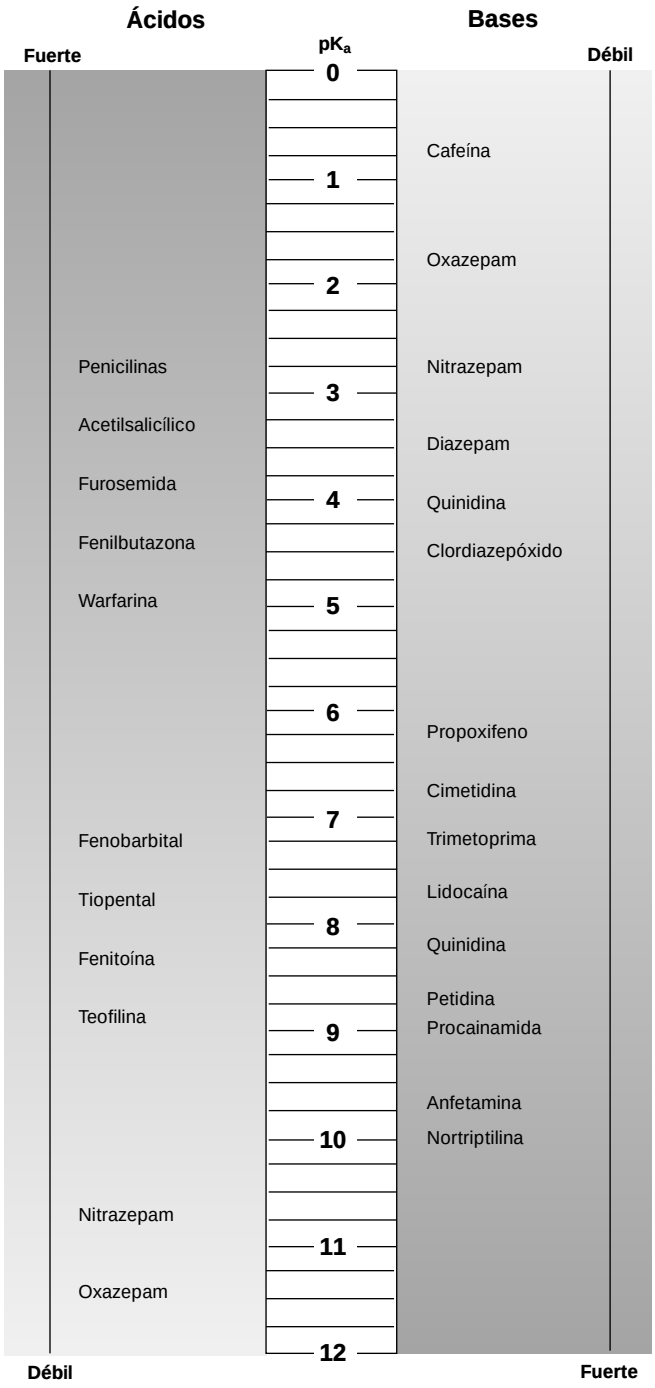


Fig. 4-3. pK_a de algunos fármacos.

3. Otros sistemas de transporte

La *filtración* a favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de algunos capilares sanguíneos, donde los fármacos pasan del intersticio a los capilares, de los capilares al intersticio o de los capilares al túbulo proxi-

mal renal a través de hendiduras existentes entre las células. La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar, y coloidosmótica, en su parte venosa.

En la *difusión facilitada* se utiliza una proteína transportadora, como en el transporte activo, pero en este caso el transporte se realiza a favor de un gradiente de concentración y no se consume energía; esta difusión puede saturarse e inhibirse competitivamente, como sucede con el transporte de glucosa en la membrana de los hematíes.

Las macromoléculas se transportan mediante *exocitosis* o *endocitosis*. En la exocitosis, las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior. En la endocitosis se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas.

Los *ionóforos* son pequeñas moléculas sintetizadas por microorganismos, que se disuelven en la capa lipídica de la membrana, aumentando su permeabilidad. Pueden ser transportadores móviles de iones y formadores de canal. Por ejemplo, la valinomicina y el A23187 son transportadores móviles que aumentan la permeabilidad de la membrana al K^+ y al Ca^{2+}, respectivamente, mientras que la gramicidina A es un ionóforo formador de canal que facilita el paso de diversos cationes.

Los *liposomas* se utilizan también para favorecer el acceso de fármacos a diversas células. Los liposomas son estructuras sintéticas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que acomodan en su interior fármacos hidrosolubles o liposolubles y macromoléculas (como enzimas, hormonas, antígenos, material genético y otros agentes), que de esta forma consiguen acceder a células con capacidad de atrapar estos liposomas.

III. ABSORCIÓN

1. Concepto de absorción

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, así como para conocer las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta la existencia de factores que alteran la velocidad de absorción o la cantidad absorbida.

La absorción de un fármaco depende de las siguientes características:

a) Características fisicoquímicas del fármaco. Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que junto con su pK_a, condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad a la que se realiza.

b) Características de la preparación farmacéutica. Para que el fármaco se absorba, debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve. Algunas características son: la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), el tamaño de las partículas, la presencia de aditivos y excipientes, y el propio proceso de fabricación.

c) Características del lugar de absorción. Dependen de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas de estas características son: la superficie y el espesor de la membrana, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y en la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intercelulares.

d) Eliminación presistémica y fenómeno «primer paso». Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica. Por ejemplo, por vía oral, un fármaco puede eliminarse por las heces antes que se complete su absorción, puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal; una vez absorbido, puede metabolizarse en el epitelio intestinal en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica.

Se entiende por *primer paso hepático* la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático (tabla 4-1) poseen una fracción de extracción alta, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30 % de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica. El primer paso hepático explica que la biodisponibilidad de algunos ß-bloqueantes sea inferior al 30 % a pesar de que su absorción gastrointestinal es completa; también explica que la dosis por vía oral deba ser notablemente mayor que aquélla por vía intravenosa.

Tabla 4-1. Ejemplos de fármacos con una fracción de absorción menor de 0,5 por primer paso hepático

Alprenolol	Lorcainida
Amitriptilina	6-Mercaptopurina
Citarabina	Metilfenidato
Clormetiazol	Metoprolol
Clorpromazina	Morfina
Dextropropoxifeno	Nalbufina
Dihidroergotamina	Naloxona
Diltiazem	Naltrexona
Dinitrato de isosorbida	Neostigmina
Doxepina	Nicardipino
Doxorubicina	Nicotina
Encainida	Nifedipino
Escopolamina	Nitroglicerina
Estradiol	Papaverina
5-Fluorouracilo	Pentazocina
Hidralazina	Petidina
Imipramina	Prazosina
Isoprenalina	Propranolol
Ketamina	Testosterona
Labetalol	Verapamilo
Lidocaína	

2. Vías de administración

2.1. Vías enterales

La absorción del fármaco por *vía oral* depende de forma muy importante de la preparación farmacéutica, que condiciona los procesos de disgregación y disolución. La absorción se produce en el estómago y especialmente en el duodeno, principalmente por difusión. En algunos casos puede haber transporte activo (p. ej., metildopa o levodopa) y filtración a través de poros intercelulares (p. ej., furosemida o atenolol). La vía oral es cómoda, barata y unipersonal, adecuada para el tratamiento crónico. Requiere voluntad y capacidad de deglución, y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente esté inconsciente, se haya sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos que contraindiquen esta vía. Los preparados con cubierta entérica evitan la absorción en el estómago y retrasan el comienzo de la absorción, pero no su velocidad. Los preparados de liberación mantenida enlentecen la absorción y permiten reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas o el número de tomas al día para mejorar el cumplimiento terapéutico. Habitualmente están formados por una matriz a la que se une fuertemente el fármaco y de la que se va liberando lentamente conforme se produce la absorción. También hay cápsulas cuya pared deja entrar osmóticamente el agua desde la luz intestinal, empujando lentamente el fármaco hacia el exterior a través de un fino orificio (p. ej., de indometazina y ß-bloqueantes).

En la vía *sublingual,* el fármaco depositado debajo de la lengua se absorbe por la mucosa sublingual accediendo por la vena cava a la aurícula derecha. Al evitar su paso intestinal y hepático se consigue un efecto más rápido e intenso, que es útil en situaciones agudas, como el tratamiento de una crisis anginosa con nitroglicerina o de una crisis hipertensiva con nifedipino.

La *vía rectal* es más incómoda que la vía oral y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta. Se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. También se utiliza como una alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos. La absorción rectal de algunos fármacos administrados como supositorios puede ser lenta e irregular, mejorando cuando se administra como solución rectal (p. ej., diazepam), mientras que la absorción rectal de otros fármacos es mejor que la oral (p. ej., metoclopramida o propranolol).

2.2. Vías parenterales

La *vía intravenosa* es de elección en situaciones agudas. Sus ventajas son la rapidez de la acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, al no depender de los procesos de absorción ni de los factores que pueden alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes. Sus inconvenientes son la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (especialmente cuando la administración es muy rápida y se alcanzan altas concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones. La *vía intraarterial* se utiliza para realizar arteriografías y para alcanzar altas concentraciones locales (p. ej., de un fibrinolítico, como la estreptocinasa).

La *vía intramuscular* se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal (p. ej., aminoglucósidos), son degradados por vía oral (p. ej., penicilina G) o tienen un primer paso hepático muy importante (p. ej., lidocaína). También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una opción a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos. Los preparados de absorción mantenida (p. ej., de penicilinas u hormonas) liberan el fármaco lentamente, consiguiendo un efecto más prolongado. También puede utilizarse para conseguir un efecto más rápido ya que la rica vascularización del músculo permite una rápida absorción en 10-30 min, pero en algunos casos la absorción intramuscular es lenta (p. ej., fenobarbital o diazepam) y algunos fármacos como la fenitoína precipitan al pH fisiológico del tejido muscular, por lo que no deben administrarse por esta vía. La absorción intramuscular puede ser distinta en los músculos glúteos y en el deltoides (p. ej., la lidocaína se absorbe con mayor rapidez del deltoides) y puede resultar lenta e incompleta cuando hay hipoperfusión (p. ej., la morfina, cuando hay insuficiencia cardíaca) o estasis (p. ej., en el embarazo).

En la *vía subcutánea,* el flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, por lo que la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores y aumenta cuando hay vasodilatación producida por el calor o cuando los fármacos se administran junto con hialuronidasa. Puede estar muy reducida cuando hay hipotensión, como sucede con la morfina subcutánea en el edema agudo de pulmón. Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas comentadas para la vía oral, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempo muy prolongado (p. ej., de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (p. ej., de insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente.

2.3. Otras vías

La *vía dérmica* se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones de la piel. Los fármacos liposolubles difunden bien, pero si el fármaco es hidrosoluble y la afección está en las capas profundas de la piel llegará mejor por otras vías (v. cap. 75). También se emplea para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda (p. ej., escopolamina y fentanilo) o crónica (p. ej., nitratos, estrógenos y nicotina). La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, permite terminar rápidamente la absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción cutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie. Por la piel se absorben también diversos tóxicos, como solventes orgánicos o preparados organofosforados. La *vía nasal* es útil para el tratamiento local de la rinitis alérgica y la congestión nasal, pero también se emplea para la administración sistémica de fármacos, como las hormonas peptídicas, el fentanilo o el propranolol.

Las *vías epidural, intratecal* e *intraventricular* se utilizan para hacer llegar al SNC fármacos que atraviesan mal la BHE (p. ej., algunos antibióticos o antineoplásicos) y para conseguir concentraciones elevadas (p. ej., de anestésicos o analgésicos) en áreas localizadas, como las raíces espinales. En la administración epidural se inyecta el fármaco en el espacio epidural que queda entre el ligamento amarillo y la duramadre, de donde difunde al espacio subaracnoideo, la vaina de las raíces nerviosas y los vasos. En la intratecal se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo donde se encuentra el LCR y de donde difunde al SNC o a los espacios y las vainas de las raíces nerviosas. Por vía intraventricular se consiguen mayores concentraciones cerebrales que por vía intratecal. Aparte la mayor dificultad técnica, estas vías conllevan un riesgo de neurotoxicidad e infecciones. A pesar de estos riesgos se utiliza para la administración de opiáceos y de baclofeno en situaciones especiales.

La *vía inhalatoria* se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en las vías respiratorias como $ß_2$-adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios (v. cap. 42). El acceso al lugar de acción depende de la técnica utilizada (inhaladores o nebulizadores), del tamaño de las partículas (por encima de 20 µ se deposita en la orofaringe y vías respiratorias altas, y por debajo de 1 µ no se deposita) y de la existencia de obstrucción bronquial que dificulte el acceso del aerosol. Algunos fármacos administrados por esta vía pueden provocar broncoconstricción (p. ej., el cromoglicato o la N-acetilcisteína) y el uso de nebulizadores conlleva un riesgo de infecciones. La vía inhalatoria se utiliza también para administrar gases (p. ej., oxígeno) y anestésicos volátiles. Por esta vía acceden al organismo tóxicos como el tabaco, líquidos volátiles, contaminantes y alergenos.

Las vías *conjuntival*, *uretral*, *vesical* y *vaginal* se utilizan para actuar localmente sobre las respectivas mucosas y la *vía intraperitoneal,* para diálisis en casos de insuficiencia renal e intoxicaciones.

3. Cinética de absorción

La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Incluye el estudio de la velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran.

3.1. Velocidad de absorción y cantidad absorbida

La *velocidad de absorción*, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo, depende de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de absorción. La constante de absorción (K_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0,03 h^{-1} indica que en 1 hora se absorberá aproximadamente el 3 % de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ($t_{1/2a}$) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción:

$$t_{1/2a} = 0{,}693/K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción.

Tipos de cinética de absorción. La absorción puede ser de orden 1 (o de primer orden) y de orden 0. En la *absorción de orden 1,* la velocidad de absorción disminuye

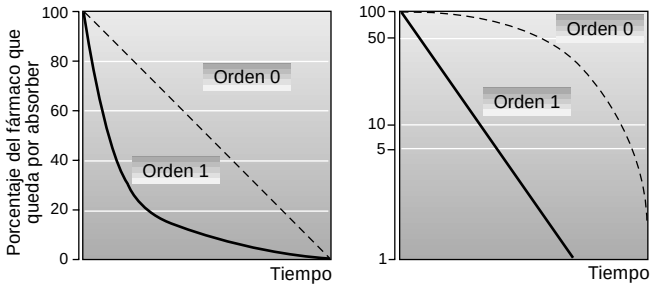


Fig. 4-4. Cinética de absorción de orden 1 (línea continua) y de orden 0 (línea discontinua) en representación numérica (izquierda) y semilogarítmica (derecha).

con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. Dicha curva exponencial puede representarse como una recta si se representan las concentraciones en una escala semilogarítmica, siendo la constante de absorción la pendiente de dicha recta (fig. 4-4). Es característica de la mayor parte de las formas farmacéuticas en las que la totalidad de las moléculas administradas están inicialmente disponibles para absorberse, disminuyendo a medida que se van absorbiendo.

En la *absorción de orden 0,* el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante todo o la mayor parte del proceso de absorción. Es característica de formas de administración, como la perfusión intravenosa continua, la administración de gases anestésicos, los preparados de absorción mantenida intramusculares, subcutáneos o dérmicos y los preparados orales de liberación lenta, en las que el número de moléculas disponibles no disminuye con el tiempo, ya que las moléculas absorbidas son respuestas desde el depósito.

La *cantidad absorbida* se considera que es igual a la administrada cuando el fármaco se administra por vía intravascular y suele expresarse mediante el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas. Este área suele calcularse por el método trapezoidal a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas a diferentes tiempos. Por cualquier otra vía es posible que la cantidad absorbida sea inferior a la dosis administrada debido a la preparación farmacéutica y a la eliminación presistémica. La *fracción de absorción biodisponible* (f) es la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en una forma inalterada, y se obtiene dividiendo el área bajo la curva obtenida tras la administración extravascular (AUC_{ev}) por la obtenida por vía intravenosa (AUC_{iv}), teniendo en cuenta la dosis administrada (D) por cada vía y el aclaramiento (Cl) del individuo:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}/(peso \cdot Cl_{iv})}{D_{ev}/(peso \cdot Cl_{ev})}$$

Cuando la comparación de las áreas se realiza en los mismos pacientes y la dosis por vía extravascular es igual a la intravenosa la fórmula se simplifica a:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

Así pues, la cantidad absorbida por vía extravascular será el producto de la dosis administrada por la fracción de absorción correspondiente a la forma farmacéutica y a la vía de administración utilizadas:

$$\text{Cantidad absorbida} = D \cdot f$$

3.2. Concepto de biodisponibilidad

La *biodisponibilidad* de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. La cantidad absorbida suele valorarse mediante el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas o la fracción de absorción biodisponible (f), y la velocidad de absorción por la forma de esa curva expresada por la concentración máxima ($C_{máx}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{máx}$). La biodisponibilidad de un fármaco depende no sólo de los procesos de absorción, sino también de los de distribución y eliminación. Ahora bien, cuando la distribución y la eliminación se mantienen constantes, las variaciones en la biodisponibilidad reflejan diferencias en la absorción del fármaco, sea en la velocidad de absor-

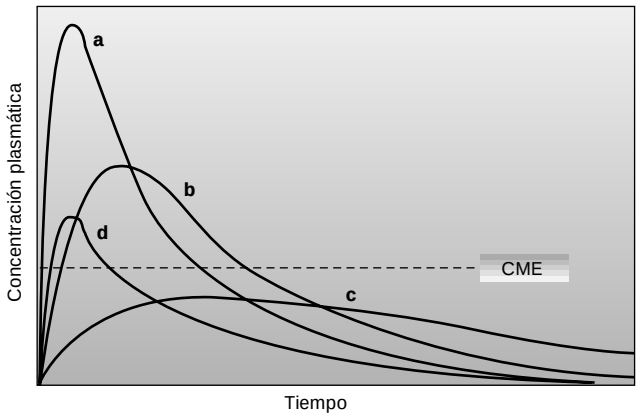


Fig. 4-5. Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos. En *a*, *b* y *c,* la cantidad absorbida es completa (las áreas bajo la curva son iguales), pero la velocidad de absorción es distinta influyendo en el comienzo, intensidad y duración del efecto. En *c,* la absorción es tan lenta que no llega a alcanzarse la CME. En *d,* la velocidad de absorción es igual que la de *a,* pero la absorción es incompleta (el área bajo la curva es menor), con respuesta rápida, pero poco intensa y fugaz.

Tabla 4-2. Influencia de los alimentos sobre la absorción oral de los fármacos

Disminuye	Retrasa	No cambia	Aumenta
Ácido acetilsalicílico	Amoxicilina	Bendroflumetiazida	Carbamazepina
Amoxicilina	Aspirina	Clorpropamida	Clorotiazida
Ampicilina	Bumetanida	Diazepam	Diazepam
Ciprofloxacina[a]	Cefaclor	Digoxina	Dicumarol
Eritromicina base	Cefalexina	Doxiciclina	Eritromicina estearato
Fluorouracilo	Cefradina	Eritromicina estolato	Eritromicina etilsuccinato
Hidroclorotiazida	Cimetidina	Espiramicina	Espiromicina
Isoniazida[a]	Cinoxacina	Glibenclamida	Fenitoína[a]
Ketoconazol	Diflunisal	Glipizida	Griseofulvina
Levodopa	Digoxina	Indoprofeno	Hidralazina[b]
Penicilina V[a]	Eritromicina	Metronidazol	Hidroclorotiazida[a]
Pivampicilina[a]	Furosemida	Minociclina	Labetalol
Propantelina	Indoprofeno	Oxazepam	Litio
Rifampicina[a]	Nitrofurantoína	Paracetamol	Mebendazol[a]
Sotalol	Paracetamol	Penicilinas	Metoprolol[b]
Teofilina	Potasio	Prednisona	Nitrofurantoína[a]
Tetraciclina[a]	Sulfadiazina	Propiltiouracilo	Propoxifeno
Trazodona	Sulfisoxazol	Sulfamidas	Propranolol[b]
	Teofilina	Sulfonilureas	
	Valproato	Teofilina	
		Tolbutamida	

[a] Influencia que puede ser clínicamente importante, por lo que no deben administrarse con los alimentos.
[b] El aumento en la absorción se debe a que los alimentos disminuyen su metabolismo en la pared intestinal.

ción, en la cantidad absorbida o en ambas (fig. 4-5). La biodisponibilidad de los fármacos, como expresión de su absorción, depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros, especialmente cuando haya factores que alteren la absorción.

3.3. Factores que alteran la absorción

Las diferencias en la absorción de los fármacos dependen principalmente de la preparación farmacéutica y la vía de administración (fig. 4-6), pero también puede ser alterada por otros factores:

a) Factores fisiológicos. En el recién nacido, especialmente en el prematuro, durante el embarazo y en el anciano puede haber alteraciones de la absorción tanto por vía oral (debido a alteraciones en el pH y en la motilidad intestinal), como por vía intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo (v. cap. 7). La absorción de los fármacos por vía oral puede alterarse con alimentos o con algún tipo concreto de alimentos, como las grasas. Los *alimentos* pueden reducir la velocidad de absorción y la cantidad absorbida, pero también pueden no alterarla e incluso aumentarla (tabla 4-2). La importancia de esta influencia es muy variable y con frecuencia clínicamente irrelevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de algunos fármacos como la isoniazida, la rifampicina, la penicilina o las tetraciclinas, que deben administrarse 2 horas antes de las comidas.

b) Factores patológicos. La absorción oral puede alterarse cuando hay vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción. Por vía intramuscular y subcutánea son importantes las alteraciones que produce la insuficiencia cardíaca y el choque hemodinámico por reducción del flujo sanguíneo (v. cap. 8).

c) Factores yatrógenos. Hay numerosas interacciones que pueden afectar la absorción, directamente por formación de precipitados que impiden la absorción o indirectamente por producir cambios en el pH, la motilidad gastrointestinal o el flujo sanguíneo (v. cap. 10).

Lo más frecuente es que estos factores reduzcan la velocidad de absorción, disminuyendo la concentración máxima y alargando el tiempo en que ésta se alcanza, lo que puede reducir los efectos de dosis únicas (fig. 4-5). Sin embargo, cuando se administran dosis múltiples, las alteraciones en la velocidad de absorción no reducen el nivel estable, por lo que no influyen en los efectos de los fármacos con una semivida larga, aunque pueden reducir los efectos de los fármacos con una semivida de eliminación muy corta en los que el efecto dependa del máximo alcanzado. Los factores que reducen la cantidad absorbida también reducen la concentración máxima tras dosis únicas, pero no el tiempo en que se alcanza (fig. 4-5); tras dosis múltiples reducen el nivel estable y, por lo tanto, los efectos (v. cap. 6).

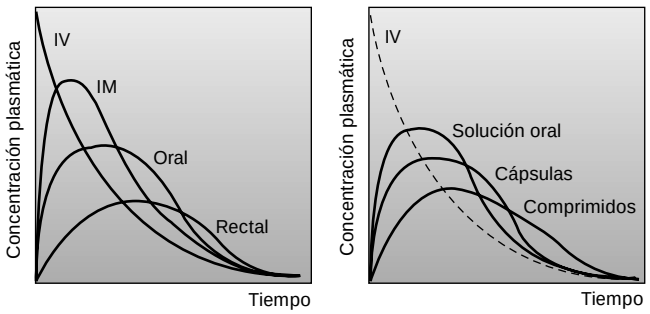


Fig. 4-6. Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco.

IV. DISTRIBUCIÓN

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales, como el SNC, y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia.

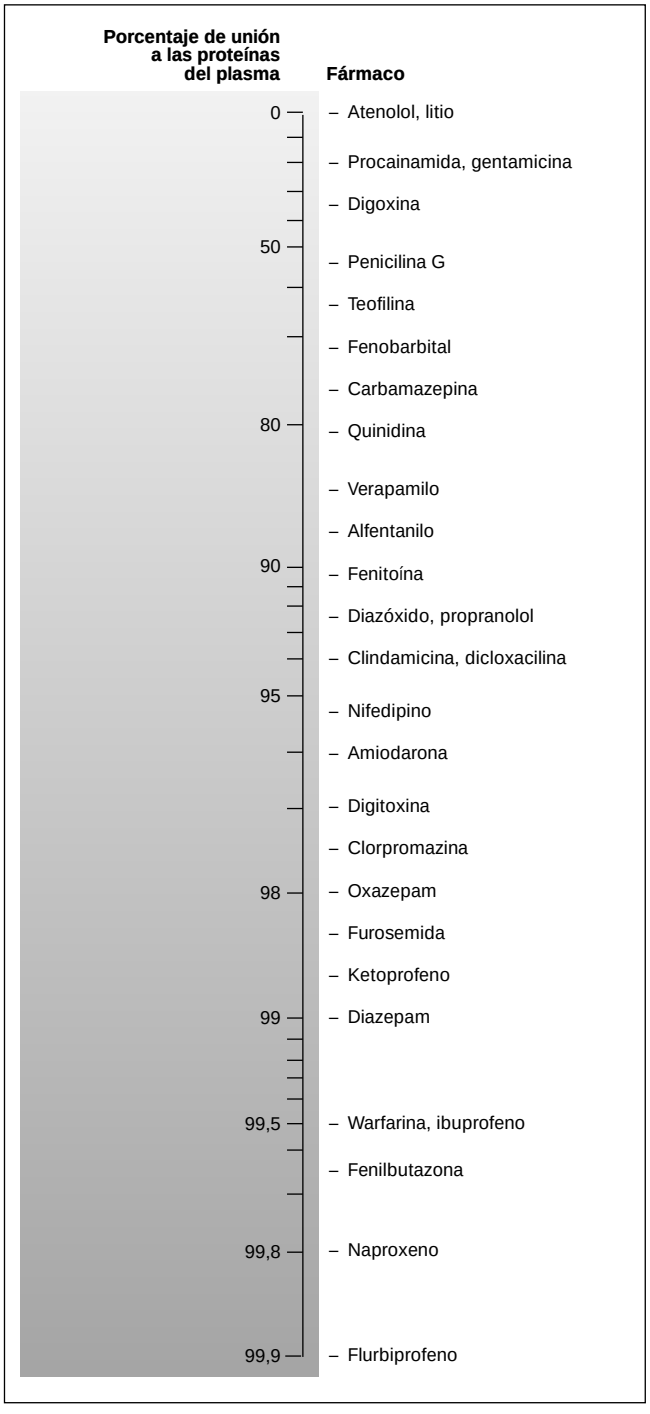


Fig. 4-7. Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteí-

Tabla 4-3. Sitios de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Sitio I (warfarina)	*Sitio II (diazepam)*
Acenocumarol	Ácido clofíbrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico[a]	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico[a]
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal[a]	Diflunisal[a]
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida[a]
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemida	Indometazina[a]
Glibenclamida[a]	Ketoprofeno[a]
Indometazina[a]	Naproxeno[a]
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno[a]	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfinpirazona	Tolazamida
Tolbutamida[a]	Tolbutamida[a]
Valproato	
Warfarina	
Sitio digitoxina	*Sitio tamoxifeno*
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

[a] Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario.

1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre que pasa a los tejidos fluctúe desde el 100 % del atenolol al 0,1 % del flurbiprofeno (fig. 4-7). La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7,4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina en el sitio I (tipo warfarina) o II (tipo diazepam) (tabla 4-3). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la α-glucoproteína, no siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas (tabla 4-4).

Tabla 4-4. Características de algunos fármacos con alta unión a las proteínas del plasma

	Unión a proteínas	Tipo de proteína	Fracción de extracción	Volumen de distribución
Acetilsalicílico[a]	#	I, II	•	11
Amitriptilina	> 90	•	P	1.085
Anfotericina B	96	A, α	G	280
Clindamicina	94	•	•	56
Clofibrato	#	•	P	8
Clorotiazida	95	I	P	—
Clorpromazina	> 95	•	G	1.470
Diazepam[b]	99	II	P	140
Diazóxido	90	•	•	15
Dicloxacilina[a]	94	II	P	14
Dicumarol[b]	99	I, II	•	11
Diflunisal	98	I, II	•	8
Digitoxina	90	d	P	32
Disopiramida	#	A, α	•	182
Doxiciclina	90	•	P	49
Fenilbutazona[a]	#	I	P	12
Fenitoína[b]	90	I	P	56
Flurbiprofeno	100	II, I	•	7
Furosemida	96	I	P	21
Glibenclamida[b]	99	I, II	•	11
Heparina	95	L	•	5
Ibuprofeno	99	II	•	10
Imipramina	> 90	A, α	•	1.470
Indometazina[b]	90	I, II	•	14
Ketoprofeno	92	II	•	8
Lorazepam	93	II	P	105
Naproxeno[a]	98	II, I	•	7
Nortriptilina	95	A, α	•	1.470
Prazosina	93	•	•	35
Propranolol	93	A, α, L	S	196
Sulfisoxazol[a]	90	I	P	25
Tolbutamida[b]	93	I	P	11
Valproato[a]	#	I	P	11
Warfarina[b]	99	I	P	11

Unión a proteínas: #: saturable. Tipo de proteína: A: albúmina; I: sitio I de la albúmina; II: sitio II de la albúmina; d: sitio digitoxina de la albúmina; L: lipoproteína; α: α-glucoproteína.
Fracción de extracción: G próxima a 1,0 y P próxima a 0,1.
[a] Suele ser causa de desplazamiento.
[b] Suele ser objeto de desplazamiento.

La fijación a proteínas es reversible y sigue la ley de acción de masas. La cantidad de fármaco unido a proteínas (FP) depende de la concentración de fármaco libre (F), de la constante de asociación (K_1/K_2), del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína:

$$F + \text{sitios libres} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} FP$$

Habitualmente, el porcentaje de la concentración total del fármaco que se encuentra unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones, pero hay fármacos, como el valproato sódico, que, cuando se utilizan concentraciones altas, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre.

2. Distribución en los tejidos

2.1. Distribución regional

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo, entre la corteza y la médula renales, o entre el hueso cortical y esponjoso. Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. La inflamación produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede aumentar la concentración alcanzada en algunos tejidos. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración.

Dentro de un órgano, el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes, como proteínas o lípidos. La forma del fármaco que accede al líquido intersticial del tejido celular subcutáneo, a las cavidades peritoneal, pleural y articular, a los alvéolos y bronquios es la forma libre, por lo que depende de las variaciones en la unión a proteínas. El acceso al interior de las células y a las estructuras intracelulares se realiza por difusión pasiva y depende de la liposolubilidad y del grado de ionización que puede variar en circunstancias patológicas (p. ej., la acidosis).

La mayoría de los fármacos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos en los que alcanzan concentraciones más altas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel. La fijación intensa a ciertos tejidos puede reducir la con-

centración del fármaco en su lugar de acción; por ejemplo, la acción anestésica del tiopental termina cuando el fármaco abandona el SNC para pasar al músculo y la grasa.

2.2. *Distribución a áreas especiales*

El acceso a *áreas especiales,* como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva o por transporte activo. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento ya comentado.

a) Barrera hematoencefálica (BHE). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC (fig. 4-8): 1) las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; 2) entre una y otra célula existen bandas o *zónulas ocludens* que cierran herméticamente el espacio intercelular; 3) hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; 4) los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar y 5) las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar.

Como consecuencia, no hay ni filtración ni pinocitosis, por lo que los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva. La velocidad de paso depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular. La permeabilidad de la BHE puede alterarse por la isquemia y la anoxia de origen vascular u otras causas, traumatismos, neoplasias, sustancias citolíticas, soluciones hiperosmóticas, infecciones, enfermedades autoinmunes y por pérdida de autorregulación, como la que tiene lugar en la encefalopatía hipertensiva, la hipertensión intracraneal, los estados de mal convulsivos o la hipercapnia. En algunos casos hay transporte activo (hexosas, grandes aminoácidos neutros, aminoácidos básicos y ácidos monocarboxílicos de cadena corta), que puede saturarse y ser inhibido farmacológicamente. En otros, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (p. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos pasan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrófilo (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble). Algunos núcleos cerebrales, como la eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical, la glándula pineal y el órgano subcomisural carecen de esta BHE, lo que permite un mejor acceso de los fármacos.

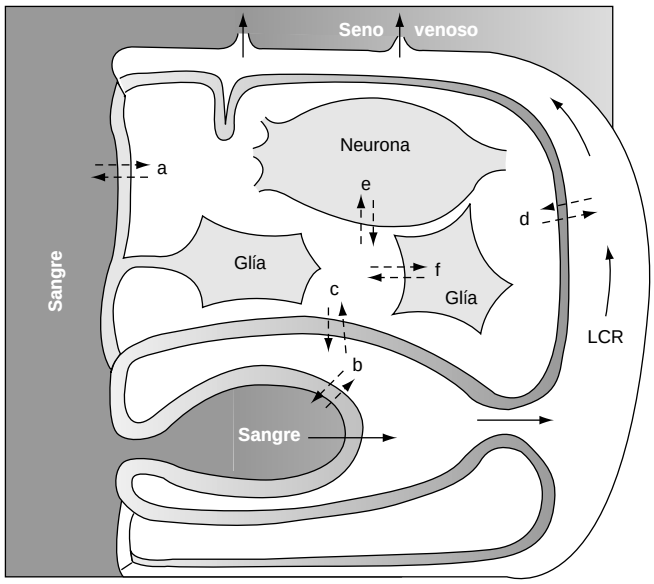


Fig. 4-8. Esquema de los compartimientos intracraneales. Las flechas continuas indican la dirección del flujo del LCR. Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroideos; c) a través de la membrana ependimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales.

Los fármacos que llegan hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR) a partir de los capilares de los plexos coroideos o por administración intratecal e intraventricular sólo están separados del SNC por la pía-aracnoides o la membrana ependimaria, por lo que puede considerarse el LCR una prolongación del espacio intersticial cerebral. Sólo accede el fármaco que no está unido a las proteínas plasmáticas, por lo que la concentración en LCR suele ser similar a la concentración libre en plasma. Sin embargo, la dinámica del LCR puede producir diferencias en la concentración de los fármacos entre la región lumbar y los ventrículos cerebrales o la cisterna magna. La concentración cerebral de los fármacos no siempre es igual a la que alcanzan en el LCR ya que algunos fármacos, como los antiepilépticos, se fijan al cerebro alcanzando concentraciones varias veces superiores a las del LCR.

La salida de los fármacos y de sus metabolitos del SNC tiene la misma dificultad que su entrada; también se han descrito mecanismos de transporte activo desde el LCR hacia la sangre que pueden ser inhibidos con inhibidores del transporte, como la probenecida.

b) Barrera placentaria. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan princi-

palmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor. Las características de la unidad materno-placento-fetal y las consecuencias del paso de los fármacos a través de la placenta se analizan con más detalle en el capítulo 7.

3. Cinética de distribución

3.1. Compartimientos farmacocinéticos

El organismo humano está formado por múltiples compartimientos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimientos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Por otra parte, hay medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares. Desde un punto de vista cinético suelen considerarse tres compartimientos, atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

a) El *compartimiento central* incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).

b) El *compartimiento periférico superficial* está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.

c) El *compartimiento periférico profundo* incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y de los que, por tanto, se libera con mayor lentitud.

La distribución de un fármaco se considera *monocompartimental* cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central. En el modelo de distribución *bicompartimental*, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimiento central y con más lentitud al compartimiento periférico. Los fármacos con distribución *tricompartimental* se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (figs. 4-9 y 4-10). La mayor parte de los fármacos se adaptan a un modelo bicompartimental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pe-

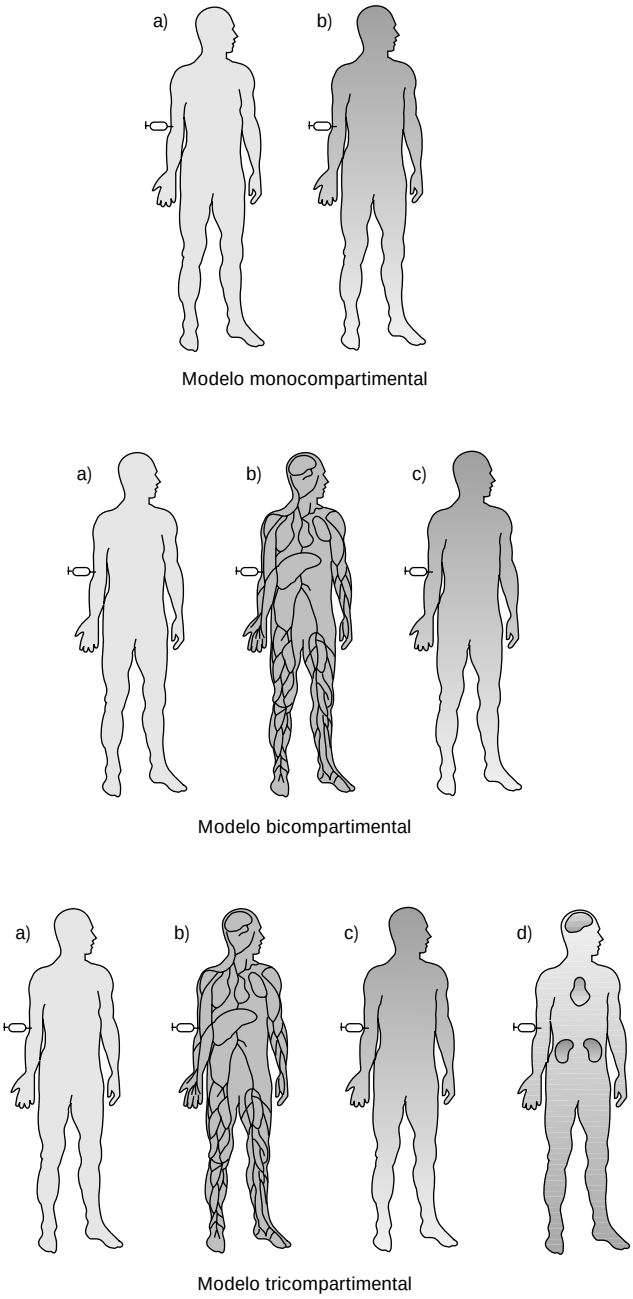


Fig. 4-9. Modelos compartimentales. *Modelo monocompartimental*: a) antes de la administración y b) después de la administración, la distribución es rápida y uniforme. *Modelo bicompartimental*: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y c) luego se equilibra con el resto del organismo. *Modelo tricompartimental*: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; c) luego se equilibra con el resto del organismo, y d) la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente.

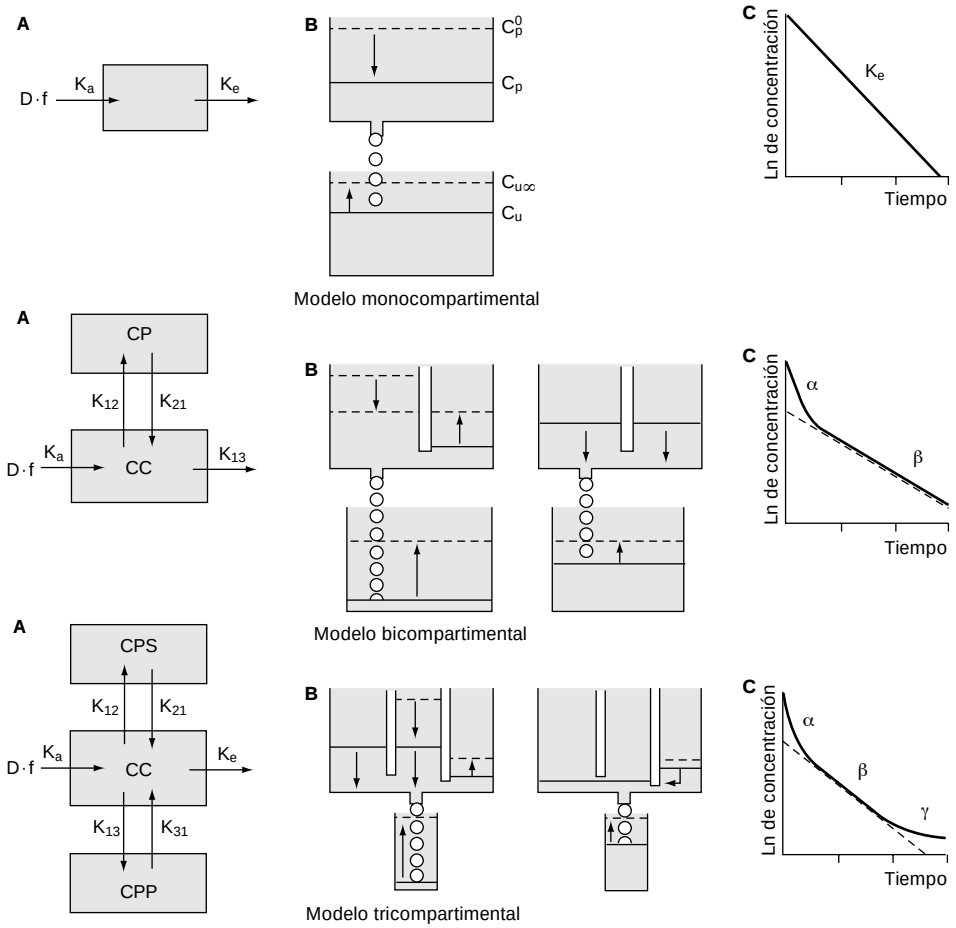


Fig. 4-10. Modelos compartimentales. A) Características del modelo y constantes farmacocinéticas que intervienen. B) Esquema de un modelo físico aplicable a los modelos compartimentales, donde puede observarse el retraso en el acceso al compartimiento periférico en el modelo bicompartimental, y en el acceso y el retorno al compartimiento periférico profundo en el modelo tricompartimental. C) Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa: puede verse el carácter monoexponencial, biexponencial y triexponencial para los modelos mono, bi y tricompartimental, respectivamente.

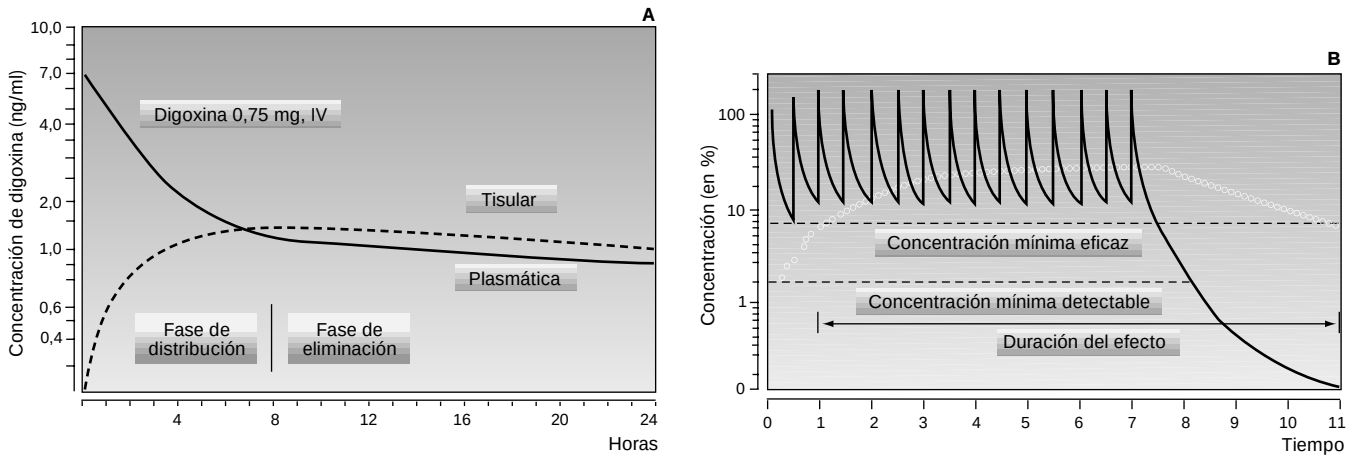


Fig. 4-11. Disociación entre concentraciones plasmáticas y tisulares. A) Tras una inyección intravenosa de un fármaco bicompartimental hay una disociación durante la fase distributiva entre los niveles plasmáticos y los niveles tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimiento periférico). B) Tras dosis múltiples de un fármaco tricompartimental hay una disociación entre el momento en que se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas y tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimiento periférico profundo); tras la supresión, desaparece el fármaco del plasma mucho antes que de los tejidos.

queña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente, como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina).

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bicompartimental, también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimiento central; pero, cuando se produce en el compartimiento periférico, hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, volviendo a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimientos, es decir, en la fase posdistributiva (fig. 4-11A). En el modelo tricompartimental, cuando el efecto tiene lugar en el compartimiento periférico profundo, el efecto máximo tardará en aparecer y desaparecerá también más de lo que indican las concentraciones plasmáticas (fig. 4-11B).

3.2. Volumen aparente de distribución

Si el organismo estuviera organizado como un compartimiento único en cuya agua se distribuye el fármaco uniformemente, se podría calcular dicho volumen dividiendo la cantidad administrada entre la concentración plasmática alcanzada, que sería la misma que en el resto del organismo. Pero, en realidad, el fármaco que hay en el organismo no sólo está disuelto en el agua corporal sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución (V_d) no es un volumen real sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dicho de otra forma, el volumen aparente de distribución de un fármaco es el volumen en que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. Este volumen aparente dependerá del volumen real en que se distribuya el fármaco, de su unión a las proteínas del plasma y de su unión a los tejidos (fig. 4-12).

El *volumen real* en que se distribuyen los fármacos depende de: *a)* sus características fisicoquímicas que condicionan su paso a través de las membranas y, por lo tanto, que queden confinados al plasma (unos 3 l en el adulto), que lleguen también al espacio intersticial (unos 12 l), o que accedan además al agua intracelular (unos 40 l); *b)* el peso del individuo; de aquí la conveniencia de expresar la dosis en dosis/kg en lugar de en dosis total, y *c)* la proporción de agua por kilogramo de peso, que en el recién nacido es del 85 % y en el adulto es del 65 %, lo que determina que en algunos casos sea mejor expresar la dosis por unidad de superficie corporal que por unidad de peso.

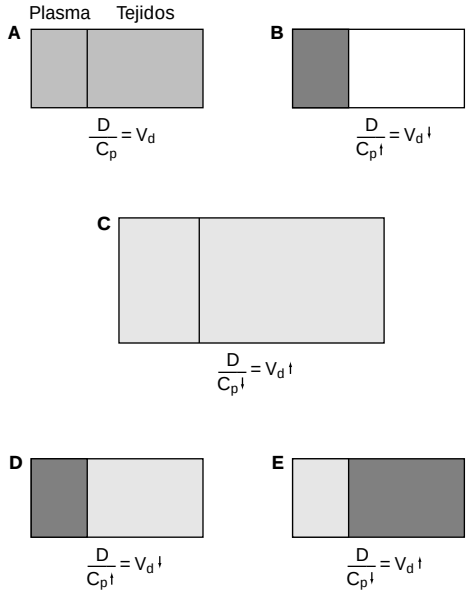


Fig. 4-12. Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal (A) es mayor que el de un fármaco confinado al compartimiento vascular (B); al aumentar el tamaño del individuo aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática (C); cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño (D); cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande (E). Obsérvese que si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de A.

Por otra parte, la *unión a las proteínas del plasma* aumenta la concentración plasmática total del fármaco, la que se mide habitualmente, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen menor del real. Por ejemplo, un fármaco con un volumen de distribución real de unos 40 l (0,6 l/kg) que se una fuertemente a las proteínas plasmáticas dará la impresión de distribuirse en tan sólo 7 l (0,1 l/kg).

Por el contrario, la *unión a los tejidos* producirá bajas concentraciones en plasma, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen mayor del real. Por ejemplo, el gran volumen de distribución de la digoxina de unos 400 l (6 l/kg) se debe a su fuerte fijación a los tejidos (fig. 4-13). Cuando el fármaco se une simultáneamente a las proteínas del plasma y a los tejidos, habrá una influencia contrapuesta, de forma que el volumen de

distribución de un fármaco puede ser similar al volumen real (unos 0,5 l/kg) tanto porque no se fije ni a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos como sucede con la etosuximida, como porque se una por igual a ambas como sucede con la fenitoína (fig. 4-13).

En los fármacos con distribución monocompartimental se considera un único volumen aparente de distribución (V_d) que se obtiene dividiendo la cantidad absorbida ($D \cdot f$) entre la concentración en el tiempo cero (C_p^0).

$$V_d = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El volumen aparente de distribución se utiliza para calcular la dosis inicial que debe administrarse para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones urgentes.

Cuando la distribución es bicompartimental, existe un volumen aparente de distribución del compartimiento central y un volumen total o volumen en equilibrio. El *volumen central* se calcula, como en el modelo monocompartimental, a partir de la concentración inicial:

$$V_c = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El *volumen en equilibrio* (V_{ss}) depende del volumen sanguíneo (V_s), del volumen tisular (V_t) y de la fracción libre sanguínea (f_{ls}) y tisular (f_{lt}):

$$V_{ss} = V_s + (V_t \cdot \frac{f_{ls}}{f_{lt}})$$

Con frecuencia se utiliza en su lugar el volumen de distribución durante la fase ß, que se calcula a partir del aclaramiento (Cl) o del área bajo la curva (AUC) y la constante de disposición ß que se comenta más adelante:

$$V_\beta = \frac{Cl}{\beta} = \frac{D \cdot f}{AUC \cdot \beta}$$

El volumen central se utiliza para calcular la dosis inicial en los fármacos que actúan en el compartimiento central (p. ej., tiopental, diazepam o lidocaína), mientras que el volumen en equilibrio se utiliza para calcular la dosis inicial de los fármacos que actúan en el compartimiento periférico (p. ej., digoxina).

3.3. *Factores que alteran la distribución*

Los factores que alteran el volumen de distribución influyen sobre la concentración máxima que se alcanza tras una dosis única o una dosis inicial, por lo que deberá aumentarse ésta cuando haya factores que aumenten el volumen de distribución y reducirla cuando lo disminuyan. Por el contrario, los cambios en el volumen de distribución no afectan el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples ni, por lo tanto, las dosis de mantenimiento (v. cap. 6). Los factores que alteran el volumen de distribución pueden ser fisiológicos, patológicos y yatrógenos (v. caps. 7, 8 y 10).

a) Factores que alteran el volumen real. Las variaciones de peso influyen en el volumen de distribución total, pero no alteran el volumen/kg. Los edemas y los derrames pleurales y ascíticos aumentan el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y reducen el de los liposolubles. Por el contrario, la obesidad reduce el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y aumenta el de los liposolubles. La insuficiencia cardíaca reduce el fármaco que llega a los tejidos y, por lo tanto, el volumen de distribución de los fármacos tanto hidrosolubles como liposolubles. La acidosis aumenta el acceso al SNC y al interior de las células de los ácidos débiles (lo que aumenta su volumen de distribución) y reduce el de las bases débiles. Diversas circunstancias patológicas pueden alterar el acceso de los fármacos a áreas concretas, como sucede cuando hay inflamación de las meninges, en un absceso, en la artrosis u osteomielitis y en la enfermedad renal.

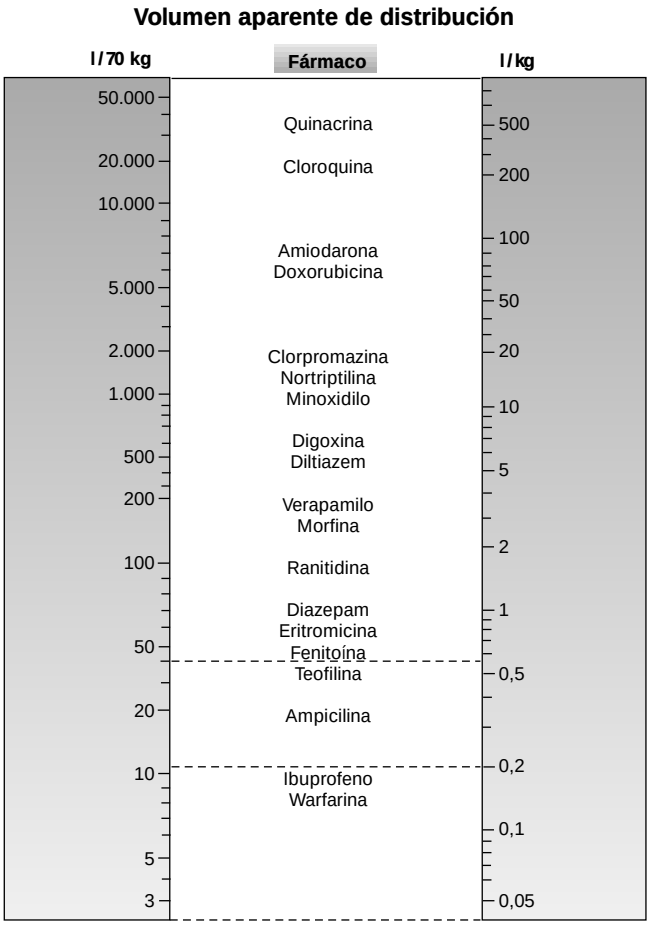


Fig. 4-13. Volumen aparente de distribución de algunos fármacos. Con líneas discontinuas se indica el volumen real del plasma (unos 3 l), el líquido intersticial (unos 12 l) y el agua intracelular (unos 40 l). Obsérvese que el volumen de distribución de algunos fármacos es mucho mayor que el real debido a su fuerte fijación a los tejidos.

b) Factores que alteran la unión a las proteínas plasmáticas. Diversos factores fisiológicos (recién nacido o anciano), patológicos (hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia) y numerosas interacciones pueden alterar la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, pero no todos afectan por igual las diversas proteínas (tabla 4-5). Por ejemplo, en la uremia suele estar reducida la albúmina, pero puede estar aumentada la α-glucoproteína. Además, puede estar alterada la capacidad funcional de la proteína, como sucede en la uremia en la que disminuye la capacidad de la albúmina para fijar los fármacos. Para que la influencia de estos factores sea relevante se precisa que:

Tabla 4-5. Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
Albúmina	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastro-intestinales	Paranoia
Fibrosis quística	Psicosis
Histoplasmosis	Tumores benignos
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	
α-Glucoproteína	
Anticonceptivos orales	Artritis reumatoidea
Feto	Cirugía
Síndrome nefrótico	Edad (anciano)
	Enfermedad celíaca
	Enfermedad de Crohn
	Estrés
	Infarto de miocardio
	Insuficiencia renal
	Traumatismos
Lipoproteínas	
¿Enfermedad hepática?	Diabetes
Hipertiroidismo	¿Enfermedad hepática?
Traumatismos	Hipotiroidismo
	Síndrome nefrótico

1) El factor afecte la proteína a la que se fija el fármaco. Por ejemplo, en la uremia está reducida la unión de los fármacos que se fijan a la albúmina, pero no la de los fármacos que se fijan a la α-glucoproteína.

2) El factor afecte el mismo lugar de fijación. Por ejemplo, el valproato desplaza a la fenitoína porque ambos se unen al sitio I, pero no al diazepam que se une al sitio II. Cuando dos fármacos se fijan al mismo lugar de la albúmina, se comportará como desplazante no el que tenga mayor afinidad, sino el que tenga mayor producto de concentración libre por la afinidad. Por ello suelen comportarse como desplazantes los fármacos, como el ácido valproico o la fenilbutazona, cuya unión a la albúmina se satura a dosis terapéuticas, mientras que son desplazados la warfarina o la fenitoína cuyas concentraciones habituales están muy lejos de la de saturación (tabla 4-4). También explica por qué las sulfamidas con baja afinidad desplazan a la bilirrubina con alta afinidad por el sitio I de la albúmina.

3) Que la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas sea mayor del 80 %. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de un fármaco que hay en el plasma, respecto al total, es de:

7 % si no se une nada a las proteínas del plasma.
12 % si se une en el 50 %.
19 % si se une en el 70 %.
26 % si se une en el 80 %.
42 % si se une en el 90 %.
59 % si se une en el 95 %.
88 % si se une en el 99 %.

y que el aumento de la concentración libre en los tejidos al aumentar al doble la concentración libre en plasma sería:

De 1 a 1,8 si pasa la unión a proteínas del plasma del 99 al 98 % y la concentración libre en plasma del 1 al 2 %.

De 1 a 1,4 si pasa la unión a proteínas del 95 al 90 % y la concentración libre del 5 al 10 %.

De 1 a 1,3 si pasa la unión a proteínas del 90 al 80 % y la concentración libre del 10 al 20 %.

De 1 a 1,14 si pasa la unión a proteínas del 80 al 60 % y la concentración libre del 20 al 40 %.

De 1 a 1,11 si pasa la unión a proteínas del 70 al 40 % y la concentración libre del 30 al 60 %.

De 1 a 1,06 si pasa la unión a proteínas del 50 al 0 % y la concentración libre del 50 al 100 %.

4) Que el volumen de distribución del fármaco sea pequeño (menor de 0,15 l/kg).

Las consecuencias de una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sobre el volumen de distribución dependerá de su fijación a los tejidos: no cambia cuando se une poco a los tejidos y el volumen de distribución del fármaco es pequeño (< 0,15 l/kg) y aumenta cuando es grande (> 1,5 l/kg) y no disminuye simultáneamente la unión a los tejidos (v. ecuación de V_{ss}). Las consecuencias sobre el aclaramiento y las concentraciones total y libre dependen del tipo de eliminación y se comentan en el apartado sobre factores que alteran la eliminación.

c) Factores que alteran la unión a los tejidos. Cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, la disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sin cambios en su fijación tisular aumenta el volumen de distribución (como ya se ha comentado anteriormente), pero cuando disminuye simultáneamente la fijación a las proteínas del plasma y a los tejidos, puede no haber cambio en el volumen de distribución.

V. ELIMINACIÓN

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción. Los fármacos liposolubles, aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. La mayoría de los fármacos se eliminan, en mayor o menor proporción, por ambos mecanismos. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas.

La eliminación de un fármaco condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer su efecto cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, el número de tomas diarias que deben administrarse para evitar fluctuaciones excesivas de sus concentraciones plasmáticas. Las diferencias en la eliminación son la causa principal de la variabilidad individual en la respuesta a un fármaco y condicionan la necesidad de ajustar la dosis de mantenimiento cuando haya factores que la alteren.

1. Metabolismo

La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos, que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos y yatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor que más contribuye a que dosis iguales den lugar a niveles plasmáticos distintos en diferentes individuos. Los procesos metabólicos y los principales factores que los alteran se explican en el capítulo siguiente.

2. Excreción

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados. La excreción tiene interés en cuanto a que se trata de uno de los mecanismos por los que se eliminan del organismo los fármacos y sus metabolitos (excreción renal y biliar) y también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción (p. ej., infecciones urinarias). Indirectamente tiene interés para valorar el riesgo que pueda representar la excreción por la leche para el lactante y para estudiar la cinética de algunos fármacos mediante las determinaciones salivares de antiepilépticos, antipirina o teofilina.

2.1. Excreción renal

Es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se eliminen por el riñón. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

La *filtración glomerular* se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. La filtración glomerular, expresada por el aclaramiento de inulina, es de 10 ml/min en el niño de un mes y medio y de 130 ml/min en el adulto.

La *secreción tubular* puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (p. ej., penicilina, probenecida, salicilatos o ácido úrico) que pueden competir entre sí y otro para cationes orgánicos que compiten igualmente entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración. La suma de la filtración renal y de la secreción tubular, expresadas mediante el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico, es de 25 ml/min en el niño de un mes y medio y de 650 ml/min en el adulto.

La *reabsorción tubular* se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidina (fig. 4-3). La relación entre concentración urinaria (C_u) y plasmática (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH plasmático (pH_p) y urinario (pH_u) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_u - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

y para bases:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_u)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales. Por ejemplo, en el caso del ácido úrico, su secreción activa es inhibida por los salicilatos a dosis bajas, mientras que su reabsorción activa es inhibida por los salicilatos a dosis altas.

2.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

Excreción biliar. Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de bio-

Tabla 4-6. Ejemplos de fármacos con excreción biliar significativa

Acebutolol	5-Fluorouracilo
Ampicilina	Hidrocortisona
Carbenoxolona	Indometacina
Cefamandol	Metronidazol
Cefoperazona	Nafcilina
Cloranfenicol	Pivampicilina
Clortetraciclina	Practolol
Desmetilclortetraciclina	Rifampicina
Digitoxina	Terbutalina
Digoxina	Testosterona
Doxiciclina	Vincristina
Estradiol	

transformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis (tabla 4-6):

a) Sustancias con elevado peso molecular (al menos de 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.

b) Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).

c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).

d) Algunos compuestos organometálicos.

La excreción biliar de algunos fármacos, como ampicilina y rifampicina, puede ser útil en infecciones del tracto biliar y la de digoxina y oxazepam compensa en parte la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

Excreción intestinal. Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan.

Circulación enterohepática. Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. En caso de intoxicación, puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación enterohepática, administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

2.3. Otras vías de excreción

La *excreción a la leche* puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas (v. cap. 7). Los fármacos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche/plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. La relación entre las concentraciones en la leche (Cl) y en el plasma (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH de la leche (pH_l) y del plasma (pH_p) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$Cl/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_l - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

y para bases:

$$Cl/C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_l)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche/plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos.

La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos fármacos pasan a la leche mediante transporte activo.

La *excreción salival* es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma incruenta la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite monitorizar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina o la teofilina.

No obstante, debe tenerse en cuenta que hay fármacos, que pasan a la saliva por transporte activo, en los que la concentración salival es mayor que la plasmática (p. ej., el litio) y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (p. ej., el fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de ob-

tención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

La eliminación por *diálisis peritoneal* y *hemodiálisis* es importante para ajustar la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales sometidos a diálisis, así como para acelerar la eliminación de algunos fármacos en caso de intoxicación. Las características de la eliminación por diálisis se comentan en el capítulo 8.

3. Cinética de eliminación

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos constantes farmacocinéticas: el aclaramiento y la constante de eliminación.

3.1. Constante de eliminación

La *constante de eliminación* (K_e) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como metabolismo, excreción renal o excreción biliar. Por ejemplo, una K_e de 0,02 h^{-1} indica que aproximadamente el 2 % de las moléculas de un fármaco se eliminan en 1 hora, mientras que si la constante de eliminación es de 0,20 h^{-1} indica que se elimina aproximadamente el 20 %.

La *semivida de eliminación* ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0{,}693/K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco, mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación.

3.2. Tipos de cinética de eliminación

La cinética de eliminación puede ser de orden 1 y de orden 0.

a) Cinética de eliminación de orden 1 (o de primer orden). La velocidad de eliminación (o disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son altas que cuando son bajas. Dado que las moléculas del fármaco que se encuentran en el organismo están en solución (y, por lo tanto, disponibles para la eliminación), la mayor parte de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa cuando no está saturada) son de orden 1. En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación numérica y rectilíneo en una representación semilogarítmica, siendo la constante de eliminación la pendiente de dicha recta (fig. 4-14).

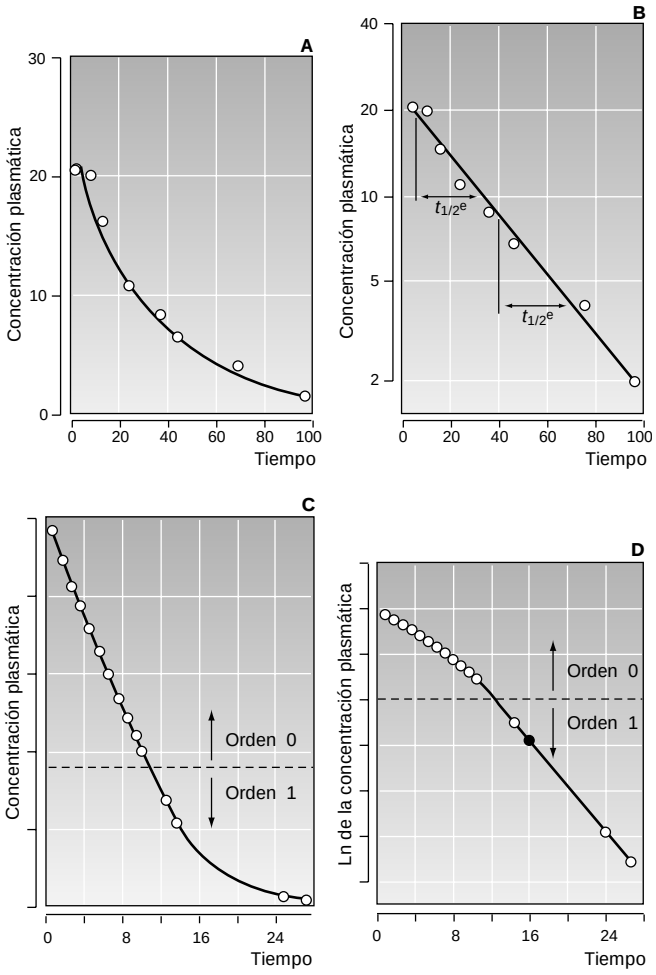


Fig. 4-14. Cinética de eliminación de orden 1 (A y B) y de orden 0 (C y D) en representación numérica (A y C) y semilogarítmica (B y D). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, permanece constante en la cinética de orden 1, pero varía con el tiempo en la orden 0. Obsérvese que la cinética de orden 0 pasa a orden 1 cuando la concentración plasmática baja por debajo de la de saturación del mecanismo de eliminación.

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

y la constante de eliminación puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera:

$$K_e = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1}$$

b) Cinética de eliminación de orden 0. El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o por excre-

ción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. En la cinética de orden 0, el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica y se mantendrá hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1 (fig. 4-14). En este tipo de cinética mixta, denominada de Michaelis-Menten, que se comenta con más detalle en el capítulo siguiente, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$) y de la constante de metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en el 50 % (K_m):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{máx} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

3.3. *Constantes de disposición*

En el *modelo monocompartimental,* el descenso de los niveles plasmáticos tras una administración intravenosa depende de la constante de eliminación (fig. 4-10).

En el *modelo bicompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende tanto de los procesos de distribución como de eliminación que se consideran conjuntamente como procesos de disposición. Este descenso es biexponencial con dos constantes de disposición α y β, que dependen de los procesos de distribución del compartimiento central al periférico (K_{12}), de retorno del compartimiento periférico al central (K_{21}) y de eliminación (K_e). La caída rápida α depende principalmente del paso de los fármacos del compartimiento central al periférico (fase distributiva), pero también del retorno y de la constante de eliminación. La caída lenta β se inicia cuando se ha establecido el equilibrio entre el compartimiento central y periférico (fase posdistributiva) y depende principalmente de los procesos de eliminación (aunque también intervienen el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno), cumpliéndose que:

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e$$

La constante de disposición ß y su inversa, la semivida de eliminación ß, desempeñan el papel de K_e en el modelo monocompartimental, rigiendo el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable o en desaparecer los efectos (fig. 4-10). Como ya se ha descrito en el apartado sobre modelos compartimentales, puede haber una disociación entre niveles y efectos durante la fase α cuando el lugar de acción se encuentra en el compartimiento periférico.

En el *modelo tricompartimental,* la caída de las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial, es decir, además de las fases de disposición α y β, hay una tercera fase de disposición ultralenta (denominada π o γ), que depende principalmente del retorno del compartimiento periférico profundo al central. Esta intensa fijación tisular es la responsable de que, cuando se inicia el tratamiento, se alcance el efecto máximo más tarde que el nivel estable y que, cuando se suprime, dure el efecto más que las concentraciones plasmáticas.

3.4. *Aclaramiento*

El aclaramiento (Cl)de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo. Habitualmente, no es posible calcular el aclaramiento de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar el aclaramiento corporal total (Cl) a partir de la dosis absorbida ($D \cdot f$) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas:

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

El aclaramiento es una constante no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental del fármaco.

a) Aclaramiento hepático (Cl_H). Depende del flujo sanguíneo hepático (Q_H), de la fracción libre del fármaco en sangre (F_{ls}) y de la capacidad metabólica del hepatocito o aclaramiento intrínseco (Cl_i).

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot F_{ls} \cdot Cl_i}{Q_H + (F_{ls} \cdot Cl_i)}$$

En función de su fracción de extracción hepática y de su unión a las proteínas plasmáticas, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (fig. 4-15 y tabla 4-7):

1) *Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático*. Tienen una alta fracción de extracción hepática, mayor de 0,8 (tabla 4-8), por lo que el aclaramiento intrínseco es mucho mayor que el flujo sanguíneo hepático, por lo que:

$$Cl_H = Q_H$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende críticamente del flujo sanguíneo hepático y es relativamente independiente de los cambios en la capacidad metabólica y en la unión a las proteínas del plasma, por lo que se los denomina de *eliminación no restrictiva*. Debe tenerse en cuenta que aunque sólo el fármaco libre pasa al hepatocito, el tiempo que tarda en liberarse nuevo fármaco desde las proteínas del plasma es de unos pocos milisegundos, reponiendo continuamente el fármaco que se va metabolizando.

2) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica*. Tienen una baja fracción de extracción (menor de 0,2), por lo que el aclaramiento intrínseco es mucho menor que el flujo sanguíneo hepático, y una pobre unión a las proteínas del plasma (menor del 20 %), por lo que:

$$Cl_H = Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero es relativamente independiente de los cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la unión a las proteínas plasmáticas.

3) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas plasmáticas*. Tienen una baja fracción de extracción y una alta unión a proteínas (mayor del 80 %), por lo que:

$$Cl_H = F_{ls} \cdot Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de los cambios en la capacidad metabólica y de la mayor o menor unión a las proteínas plasmáticas, por lo que se les denomina de *eliminación restrictiva*.

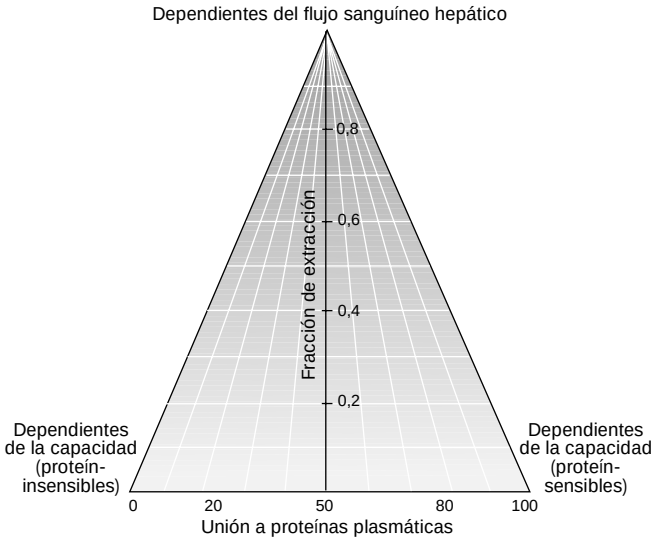


Fig. 4-15. Clasificación de los fármacos en función de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas plasmáticas. Las características de los tres grupos que se describen en el texto son aplicables a los fármacos que se eliminan exclusivamente por metabolismo hepático y quedan próximos a los vértices del triángulo.

Tabla 4-7. Ejemplos de fármacos cuyo metabolismo depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas del plasma

Fármaco	Fracción de extracción hepática	Unión a proteínas del plasma
Dependientes del flujo sanguíneo hepático		
Clormetiazol	0,90	64
Labetalol	0,70	50
Lidocaína	0,70	45-80
Pentazocina	0,80	60-70
Petidina	0,50	65-75
Propranolol	0,64	93
Dependientes de la capacidad metabólica		
Amilobarbital	0,03	61
Antipirina	0,07	10
Cloranfenicol	0,28	60-80
Paracetamol	0,43	< 5
Teofilina	0,09	50-60
Tiopental	0,28	72-86
Dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas		
Clindamicina	0,23	93
Clorpromazina	0,22	98
Diazepam	0,03	98
Digitoxina	0,005	97
Fenitoína	0,03	90
Quinidina	0,27	82-9
Tolbutamida	0,02	95

Tabla 4-8. Ejemplos de fármacos con fracción de extracción hepática o renal baja, intermedia y alta

Baja (< 0,3)	Intermedia (de 0,3 a 0,7)	Alta (> 0,7)
Hepática		
Ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	Alprenolol
Ácido valproico	Codeína	Cocaína
Carbamazepina	Nifedipino	Lidocaína
Diazepam	Nortriptilina	Morfina
Fenitoína	Quinidina	Nicotina
Fenobarbital		Nitroglicerina
Indometazina		Pentazocina
Naproxeno		Petidina
Nitrazepam		Propoxifeno
Procainamida		Propranolol
Teofilina		Verapamilo
Warfarina		
Renal		
Amoxicilina	Amilorida	Glucurónidos (muchos)
Atenolol	Cefalotina	
Cefazolina	Cimetidina	Hipuratos
Ciprofloxacina	Ranitidina	Penicilinas (algunas)
Digoxina		
Furosemida		Sulfatos (muchos)
Gentamicina		
Litio		
Tetraciclina		

b) Aclaramiento renal (Cl_R). Se calcula a partir de la orina recogida durante un período mayor de 5 semividas de eliminación del fármaco, dividiendo la cantidad de fármaco eliminada por la orina (concentración del fármaco en la orina por el volumen de orina) por la concentración plasmática media durante ese período (C_p) y por el tiempo durante el cual se ha recogido la orina (t):

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{Cp \cdot t}$$

A su vez, la concentración plasmática media durante ese período se calcula dividiendo el área bajo la curva entre el tiempo de recogida de la orina, por lo que:

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{AUC}$$

La cantidad de fármaco eliminada en la orina es la suma de la cantidad filtrada más la cantidad segregada, menos la cantidad reabsorbida. La cantidad filtrada depende de la unión a proteínas, pero la secreción tubular activa no.

Por ello, al igual que en el aclaramiento hepático, los fármacos con una alta fracción de extracción renal son relativamente insensibles a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, es decir, tienen eliminación no restrictiva, mientras que los que se eliminan solamente por filtración dependen de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, es decir, tienen eliminación restrictiva (tabla 4-8). En este caso, puede calcularse el aclaramiento renal del fármaco libre:

$$Cl_R \text{ libre} = \frac{C_u \cdot V_u}{\text{AUC libre}}$$

Si conocemos el aclaramiento total del fármaco y su aclaramiento renal, podemos valorar la importancia del aclaramiento extrarrenal restando ambos:

$$\text{Cl extrarrenal} = \text{Cl total} - Cl_R$$

Y dado que la mayoría de los fármacos se eliminan por metabolismo y excreción renal, el aclaramiento extrarrenal nos permite estimar de forma indirecta el aclaramiento hepático:

$$Cl_H = \text{Cl total} - Cl_R$$

3.5. Relación entre constante de eliminación, aclaramiento y volumen de distribución

La velocidad de eliminación de un fármaco depende de la capacidad excretora de los órganos de excreción y de la concentración en el plasma que accede a estos órganos. A su vez, para una misma cantidad de fármaco en el organismo, la concentración plasmática depende del volumen aparente de distribución. Por ello, la constante de eliminación puede considerarse la resultante secundaria de dos procesos primarios: la capacidad de eliminación del organismo, expresada por el aclaramiento, y la distribución del fármaco, expresada por su volumen aparente de distribución:

$$K_e = Cl/V_d$$

y también:

$$t_{1/2e} = 0{,}693 \cdot V_d/Cl$$

Por lo tanto, la constante de eliminación de un fármaco aumenta con el aclaramiento y disminuye con el volumen de distribución, sucediendo lo contrario con la semivida de eliminación (tabla 4-9).

Si se conoce la constante de eliminación y el volumen aparente de distribución de un fármaco, puede calcularse su aclaramiento:

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

y en el modelo bicompartimental:

$$Cl = K_e \cdot V_c$$

y también:

$$Cl = \beta \cdot V_{ss}$$

Sin embargo, no debe confundirse esta relación matemática con una relación de causalidad ya que el aclaramiento no depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución, sino que es la constante de eliminación, la que depende del aclaramiento y del volumen de distribución.

Tabla 4-9. Relación entre aclaramiento, volumen de distribución, constante de eliminación y semivida de eliminación

	Fármaco distribuido en		
Aclaramiento	Agua plasmática (3 l)	Agua extracelular (12 l)	Agua corporal total (40 l)
Reabsorción parcial (p. ej., 30 ml/min)	0,01 min^{-1} (69 min)	0,0025 min^{-1} (277 min)	0,00073 min^{-1} (947 min)
Filtración glomerular (130 ml/min)	0,043 min^{-1} (16 min)	0,011 min^{-1} (64 min)	0,0032 min^{-1} (219 min)
Secreción tubular (p. ej., 650 ml/min)	0,22 min^{-1} (3 min)	0,054 min^{-1} (13 min)	0,016 min^{-1} (44 min)

Las cifras son los valores de K_e. Los valores entre paréntesis corresponden a la semivida de eliminación.

3.6. Factores que alteran la eliminación

En la tabla 4-10 se resumen los factores individuales, ambientales, patológicos y yatrogénicos que pueden influir en la eliminación de los fármacos, que se comentan con más detalle en los capítulos 7 y 8.

Los factores que reducen la función renal y/o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen el aclaramiento de los fármacos y por ello se alcanzan niveles estables más altos que pueden ser tóxicos. Para evitarlo deberán utilizarse dosis de mantenimiento menores y/o intervalos de administración más prolongados.

La influencia de estos factores sobre la constante de eliminación depende de que afecten o no simultáneamente el volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción del aclaramiento se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, pero si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en el aclaramiento y en el volumen de distribución. Por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada, en que no varía el volumen de distribución de la digoxina, la disminución del aclaramiento renal de digoxina se acompaña de un alargamiento de su semivida de eliminación. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca, en que también está reducido el volumen de distribución, la disminución del aclaramiento se acompaña tan sólo de un ligero aumento de sus semividas de eliminación (p. ej., de la lidocaína o la procainamida).

Una reducción en la unión a proteínas repercutirá en el aclaramiento de un fármaco y, por lo tanto, en sus concentraciones plasmáticas en función de sus características de distribución y eliminación:

Tabla 4-10. Factores que alteran la eliminación de los fármacos

1. *Características individuales*
   - Dotación genética
   - Sexo
   - Edad
     - Recién nacido prematuro y a término
     - Niño
     - Anciano
   - Hábitos dietéticos
   - Otros hábitos
     - Ejercicio físico
     - Ingesta de alcohol
     - Hábito de fumar
   - Embarazo

2. *Factores ambientales*
   - Ritmos circadianos
   - Exposición ambiental

3. *Factores patológicos*
   - Obesidad
   - Enfermedad renal
   - Enfermedad hepática
   - Insuficiencia cardíaca
   - Enfermedad tiroidea
   - Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva

4. *Interacciones*
   - Inducción enzimática
   - Inhibición enzimática
   - Competición por el transporte activo renal
   - Cambios del pH urinario

a) Consecuencias sobre el aclaramiento y la concentración plasmática total: no cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta el aclaramiento y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva).

b) Consecuencias sobre el aclaramiento libre, la concentración plasmática libre y los efectos: sólo son relevantes cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 80 %) y tiene un volumen de distribución pequeño (< 0,15 l/kg), ya que cuando es grande (> 1,5 l/kg), los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas influyen poco en su concentración tisular. En los fármacos con baja fracción de extracción (tabla 4-4) se observa un efecto mayor tras dosis únicas, mientras que en los fármacos con una alta fracción de extracción se observa un efecto mayor tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con baja fracción de extracción, como fenitoína, tolbutamida o warfarina, la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas produce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio (fig. 4-16), por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento. Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabolismo (p. ej., en la interacción del valproato o la fenilbutazona con la fenitoína o la warfarina), se produce una aumento estable de la concentración libre similar a la descrita en la figura 4-16 para los fármacos con eliminación no restrictiva que puede producir toxicidad.

Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por lo tanto, reducir la constante de eliminación, aunque no haya cambios en el aclaramiento del fármaco.

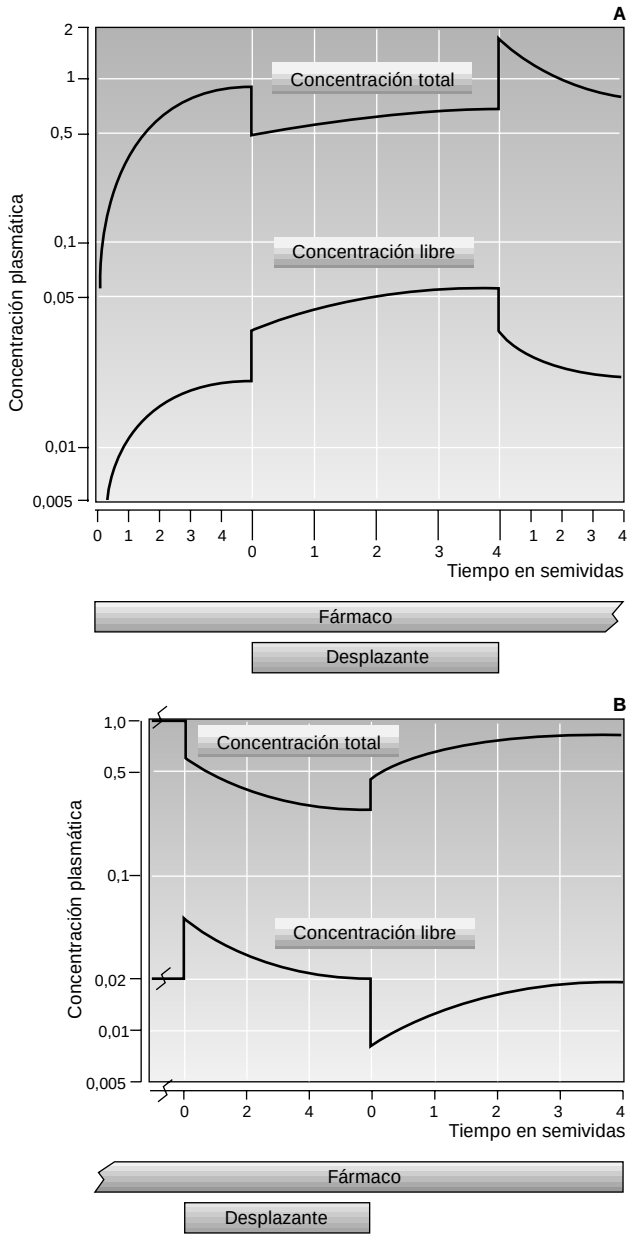


Fig. 4-16. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas totales y libres de un fármaco con una alta fracción de extracción (A) y una baja fracción de extracción (B), administrados en infusión continua, bajo la acción de un agente que los desplaza de su unión a las proteínas plasmáticas. Obsérvese que en el de baja fracción de extracción la concentración libre aumenta inicialmente, pero vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, mientras que en el de alta fracción de extracción permanece elevada.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica.* Pamplona: EUNSA, 1983; 63-108.

Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, eds. *Pharmacokinetic basis for drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Evans WE, Schentag JJ, Kusko WJ. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.

Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 253-262.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 429-446.

Ritschel WA. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications,* 3.ª ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1986.

Rowland M, Sheiner LB, Steimer JL. *Variability in drug therapy: Description, estimation and control.* Nueva York: Raven Press, 1985.

Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications,* 3.ª ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1995.

Wagner JG: *Farmacocinética clínica.* Barcelona: Reverté, 1983.

Winter ME. *Farmacocinética clínica básica,* 2.ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1994.

5

Metabolismo de los fármacos

C. del Arco

I. MECANISMOS GENERALES

1. Concepto y características generales

Cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también se hallan en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana). Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar.

Los fármacos no innovan el material enzimático de un organismo, sino que son transformados por sistemas enzimáticos ya existentes que metabolizan compuestos endógenos. En este sentido, resulta muy ilustrativo analizar comparativamente la capacidad metabolizante de compuestos exógenos a partir de los organismos más sencillos e inferiores, y estudiar su evolución de acuerdo con las necesidades nutritivas y con la exigencia de enfrentarse con los productos del ambiente, en principio adversos. En lo que a los fármacos se refiere, es fácil comprobar su capacidad para modificar la síntesis de algunas de las enzimas e, incluso, para desreprimir o generar algunos de los sistemas ligados al proceso de metabolización.

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases (tabla 5-1). Las reacciones de **fase I** o de funcionalización consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción,* que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis,* que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados: *a)* inactivación; *b)* conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina profármaco; *c)* conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original, y *d)* conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica. Las reacciones de **fase II** son reacciones de *conjugación,* en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar el fármaco (p. ej., formación de nucleósidos y nucleótidos).

En la fase I, por lo tanto, se introducen grupos –OH, $–NH_2$ –COOH, que permiten después las reacciones de

Tabla 5-1. Clasificación de las reacciones metabólicas

Reacciones de fase I (reacciones de funcionalización)
Oxidación (sistema microsómico hepático)
Oxidación alifática
Hidroxilación aromática
N-desalquilación
O-desalquilación
S-desalquilación
Epoxidación
Desaminación oxidativa
Formación de sulfóxidos
Desulfuración
N-oxidación y N-hidroxilación
Oxidación (mecanismos no microsómicos)
Oxidaciones de alcohol y aldehídos
Oxidación de purinas
Desaminación oxidativa (monoaminooxidasa y diaminooxidasa)
Reducción
Azorreducción y nitrorreducción
Hidrólisis
Hidrólisis de ésteres y amidas
Hidrólisis de enlaces peptídicos
Hidratación de epóxidos
Reacciones de fase II (reacciones de conjugación)
Glucuronidación
Acetilación
Formación de ácido mercaptúrico
Conjugación con sulfato
N, O y S-metilación
Transulfuración

conjugación, de las que resultan ácidos y bases orgánicos fuertes. En definitiva, los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis. Los tipos de reacciones correspondientes a ambas fases están indicados en la tabla 5-1 y sus mecanismos se detallan más adelante. Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos y, en menor grado, en la mitocondrial, las de reducción en la fracción microsómica, las de hidrólisis en el plasma y en diversos tejidos, y las de conjugación en el hígado y otros tejidos.

Una molécula determinada puede ser transformada simultáneamente en varios sitios o bien sufrir diversas transformaciones en sucesivos pasos a través del hígado. Como resultado, es frecuente que un fármaco origine un número elevado de metabolitos; unos pueden ser inactivos, otros activos desde un punto de vista terapéutico y otros activos desde un punto de vista tóxico (carcinógeno, teratógeno o simplemente tóxico: v. cap. 9). La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerán de la dotación enzimática de cada individuo.

De lo expuesto se desprende que los procesos de metabolización, junto con los de excreción, tienden a reducir la concentración del fármaco en el plasma y en la biofase de manera que sus respectivas constantes contribuyen a definir la constante de eliminación (K_e). Como se ve en el capítulo 4, esta constante influye de manera decisiva en el nivel plasmático alcanzable en estado de equilibrio, pero dado que la biotransformación está sometida a una gran variación individual, es ella la que más contribuye a que dosis iguales consigan niveles plasmáticos distintos en individuos diferentes.

2. Sistema oxidativo del microsoma hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta

2.1. Funcionamiento

Este sistema es, con mucho, el más utilizado en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que lo utilizan. El sistema se encuentra en la fracción microsómica del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplásmico liso; por lo tanto, para llegar hasta estas membranas e interactuar con los elementos que en ellas asientan, los fármacos deben tener cierto grado de lipofilia.

Las enzimas que intervienen son oxigenasas que se encuentran adosadas a la estructura membranosa del retículo. Utilizan una molécula de O_2, pero sólo emplearán un átomo para la oxidación del sustrato (por ello se denominan monooxigenasas), mientras que el otro será reducido para formar agua (por ello se designan *oxidasas mixtas*), merced a la presencia de un donante externo de electrones.

Las actividades del sistema monooxigenasa requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por la *NADPH-citocromo P-450-reductasa* desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco con una hemoproteína denominada **citocromo P-450** (fig. 5-1). En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la *NADH-citocromo b_5-reductasa* que transfiere el NADH al citocromo b_5. El fármaco en forma reducida se une, en primer lugar, al citocromo P-450 oxidado (Fe^{3+}); posteriormente, el citocromo P-450 es reducido por la reductasa a citocromo P-450-Fe^{2+}, y el complejo fármaco-citocromo P-450 reducido interactúa con el O_2 molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P-450 (O_2-P-450-Fe^{2+}-FH); dicho complejo puede disociarse, dando lugar a un anión peróxido ($O_2^{-\cdot}$), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P-450-Fe^{3+}–FH. Además, el complejo recibe un segundo electrón para formar sucesivamente otros complejos, de modo que en definitiva un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para formar H_2O; el sustrato oxidado queda liberado y el citocromo P-450 se regenera en forma férrica.

Es importante resaltar que en este proceso de oxidación por el citocromo P-450 está involucrado también el proceso de formación de *radicales libres*, es decir, la liberación de productos de reducción del oxígeno que no están acoplados a sustratos de hidroxilación, como son el anión superóxido ($O_2^{-\cdot}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y, en el caso de la reacción 4, el agua. Este anión superóxido se origina a partir del dioxígeno, compuesto con una gran capacidad de formar radicales libres. La secuencia de reacciones que sufre el dioxígeno es la siguiente:

$$O_2 \xrightarrow{e^-} O_2^{-\cdot} \xrightarrow{e^-} H_2O_2 \xrightarrow{e^-} {}^{\cdot}OH \xrightarrow{e^-} H_2O$$

En el esquema de la figura 5-1 se indica también el llamado «*shunt* de peróxidos», en el cual un peróxido, como puede ser un alquilperóxido o un perácido (XOOH en el esquema) dona el átomo de oxígeno necesario para la hidroxilación del sustrato sin necesidad de otros donadores de átomos de oxígeno, como son el propio oxígeno molecular o la NADPH. La formación, por tanto, de anión superóxido, peróxido de hidrógeno y, en especial, el radical hidroxilo altamente reactivo, tanto de una manera individual como por la acción conjunta de todos ellos, conlleva un alto potencial tóxico para células y tejidos a los que lesiona, bien por acción directa (p. ej., inactivación de sistemas enzimáticos) o de manera indirecta por estimulación de la peroxidación lipídica.

Es cierto que los tejidos tienen normalmente mecanismos de defensa que les protegen de la acción tóxica de estos oxirradicales, como por ejemplo, superóxido-dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa. Sin embargo, si alguno de dichos sistemas enzimáticos se encuentra sobresaturado, se acumularán los oxirradicales en los tejidos y los lesionarán.

2.2. Formas de citocromos P-450

Con el término citocromo P-450 se denomina a un grupo de hemoproteínas que, al combinarse con el monóxido de carbono en su estado reducido, forma un complejo que absorbe la luz a 450 nm. En su mayor parte son

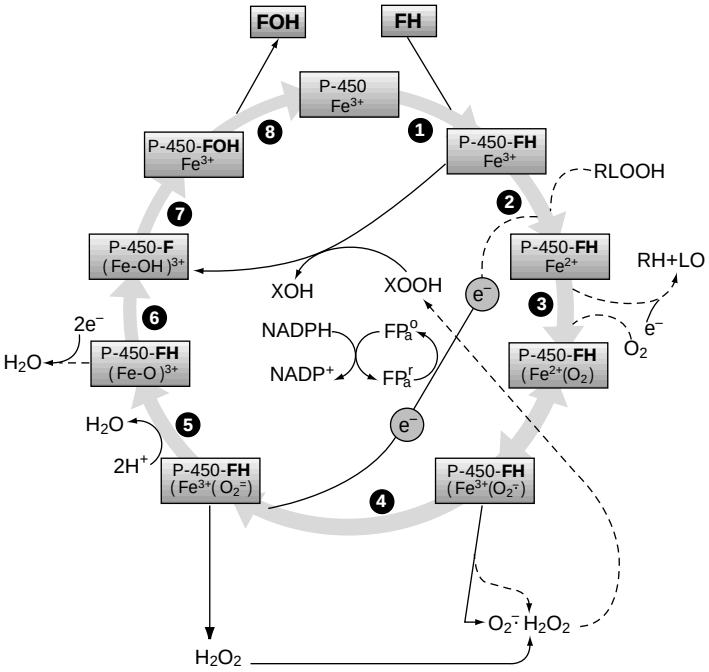


Fig. 5-1. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P-450. Fe: átomo de hierro en el sitio activo; FH: fármaco en forma reducida; FOH: fármaco en forma oxidada; FP: NADPH-citocromo P-450-reductasa; XOOH: compuesto peróxido que sirve como donador alternativo de oxígeno al O_2 molecular; RLOOH: hidroperóxido lipídico; RH: alcano; LO: oxácido (estos dos, productos de reducción), y O_2: anión superóxido.

monooxigenasas. En la actualidad ya se han caracterizado más de 150 formas diferentes, que constituyen una superfamilia genética. Casi todos los tejidos de mamíferos, especialmente el hígado e intestino delgado, poseen uno o más de estos citocromos que se localizan en varias organelas, aunque principalmente lo hacen en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias. Aunque algunas de las formas de citocromo P-450 son específicas de un determinado sustrato, la mayoría de ellas y en particular las del retículo citoplásmico catalizan gran número de reacciones metabólicas a la vez. Asimismo, un mismo sustrato puede ser metabolizado por más una de estas formas.

Obviamente, los citocromos P-450 participan en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como los esteroides, los eicosanoides, los ácidos grasos, los hidroperóxidos lipídicos, los retinoides y la acetona, pero su importancia ha aumentado al conocer que una inmensa mayoría de los más de 250.000 productos químicos ambientales son sustratos potenciales de las enzimas citocromo P-450: fármacos, disolventes orgánicos, pesticidas, tintes, hidrocarburos, alcoholes, antioxidantes, sustancias carcinógenas y multitud de sustancias naturales, como los alcaloides. Estas monooxigenasas representan, pues, una primera línea de defensa contra las sustancias xenobióticas, potencialmente tóxicas, a las que, al incrementar su hidrofilia, facilitan su excreción, como se ha comentado anteriormente. En ocasiones, sin embargo, los metabolitos producidos en las vías metabólicas en que participan los citocromos P-450 tienen mayor toxicidad, incluida la carcinógena, por lo que habrá que considerar la *potencia relativa* de su poder detoxificador frente a su capacidad de generar compuestos tóxicos, potencia que será factor determinante de su potencial toxicidad.

Las diversas formas de citocromo P-450 se encuentran ampliamente representadas en la naturaleza, desde las plantas hasta los mamíferos, por lo que se considera que provienen de un gen de gran antigüedad y muy conservado. Se agrupan en familias y subfamilias dependiendo de su analogía en las secuencias de aminoácidos, de tal manera que los citocromos P-450 que presentan una analogía en el 40 % de sus secuencias forman una familia y cuando su analogía es superior al 55 % forman una subfamilia. Se nombran con el prefijo CYP seguido del número que designa la familia, una letra que indica la subfamilia y un número que marca la forma individual. De las 30 familias descritas, 10 corresponden a los mamíferos. En cuanto a las formas individuales, se han caracterizado entre 25 y 30 citocromos P-450 en la especie humana. Las enzimas presentan ciertamente una similitud en el mecanismo de las reacciones que catalizan y en la secuencia de aminoácidos, pero cada una de ellas posee su especificidad catalítica respecto a: *a)* los sustratos cuya oxidación regula, *b)* la selectividad regional para un mismo sustrato y *c)* la estereoselectividad referida tanto a cuál de los dos enantiómeros es oxidado como al sitio de oxidación del enantiómero. Por ello, no deben considerarse propiamente «isozimas».

Desde un punto de vista funcional, las familias de citocromo P-450 se dividen en dos tipos: *a)* las involucradas en la síntesis de esteroides y ácidos biliares y *b)* las que fundamentalmente metabolizan sustancias xenobióticas (tabla 5-2). La mayoría de los procesos metabólicos de los fármacos utilizan sólo unas pocas formas de citocromo P-450, siendo las formas CYP2D6 y CYP3A4 las

Tabla 5-2. Citocromos P-450 humanos

P-450	Tejido	Inducibilidad	Sustratos
CYP1A1	Varios	Sí	Benzo[a]pireno
CYP1A2	Hígado	Posible	Aflatoxina B_1
			Cafeína
			Arilaminas heterocíclicas
			Fenacetina
CYP2A6	Hígado	Posible	Cumarina
			Dietilnitrosamina
CYP2A7	Hígado		
CYP2B6	Hígado	Posible	Ciclofosfamida
CYP2B7	Pulmón		
CYP2C8	Hígado		Tolbutamida
	Intestino		R-Mefentoína
CYP2C9	Hígado		R-Mefentoína
	Intestino		Tolbutamida
			Warfarina
CYP2C17	Hígado		
CYP2C18	Hígado		
CYP2C19	Hígado		
CYP2D6	Hígado		Bufuralol
	Intestino		Debrisoquina
	Riñón		Esparteína
CYP2E1	Hígado	Sí	Tetracloruro de carbono
	Intestino		Etanol
	Leucocitos		Dimetilnitrosamina
CYP2F1	Pulmón		—
CYP3A3	Hígado	Sí	Aflatoxina B_1
			Ciclosporina
			Nifedipino
			Testosterona
CYP3A4	Tracto gastrointestinal	Sí	Aflatoxina B_1
			Ciclosporina
			Nifedipino
	Hígado		Testosterona
CYP3A5	Hígado		Ciclosporina
			Nifedipino
			Testosterona
CYP3A7	Hígado (fetal)		Aflatoxina B_1
			Testosterona
CYP4B1	Pulmón		

más usadas; de hecho, el CYP3A4 representa el 60 % del total de citocromo P-450. Es útil conocer la forma requerida por un determinado fármaco para prever la influencia de otros compuestos sobre su metabolismo; por ejemplo, la implicación del CYP3A4 significa que el metabolismo podrá ser provocado por barbitúricos y dexametasona e inhibido por los macrólidos, anticipando de este modo la existencia de interacciones con repercusión clínica.

2.3. Regulación de la expresión de citocromos P-450

Puesto que existen múltiples formas de citocromo P-450, existen también muy diversos mecanismos de regulación de su expresión. El más común actúa a la altura de la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan en el individuo de manera constitucional, pero otras lo hacen de acuerdo con el sexo o el tejido en que se encuentran, o según la fase de desarrollo, y finalmente la transcripción de algunos puede ser provocada por otras sustancias químicas (fármacos, hormonas o productos ambientales). Por todos estos motivos, existe una enorme variación interindividual en el modo e intensidad con que tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos son metabolizados. Los cambios de actividad transcripcional que sufren ciertos citocromos durante el desarrollo, en función del sexo o por causa de inducción, tendrán una repercusión clínica evidente.

2.4. Polimorfismo genético de los citocromos P-450

La farmacogenética estudia las diferencias en las acciones de los fármacos por causas genéticas; la mayoría depende de la variabilidad metabólica. Numerosos sistemas enzimáticos presentan variantes, habiéndose establecido en muchos de ellos la existencia de un polimorfismo genético, es decir, un determinado rasgo monogénico para el cual existen dos fenotipos diferentes. Los citocromos P-450 presentan numerosos casos de polimorfismo, lo cual tiene gran importancia, dada la frecuencia con que uno de ellos metaboliza un amplio grupo de sustratos farmacológicos.

El CYP1A1 metaboliza gran cantidad de hidrocarburos policíclicos aromáticos, los cuales actúan previa fijación a un receptor AH (v. más adelante), que es un activador transcripcional del gen *Cyp1A1.* Existe una diferencia genética en la inducibilidad de este citocromo por una diferencia estructural en el receptor AH. Se ha asociado este polimorfismo a la susceptibilidad carcinógena frente a estos hidrocarburos.

El citocromo CYP1A2 es el responsable de la activación metabólica de numerosas sustancias mutágenas y carcinógenas: aflatoxina B_1, aminas y arilaminas heterocíclicas, y presenta gran heterogeneidad de expresión en el hígado humano; es rápidamente provocado en fumadores. La sonda metabólica que se utiliza para su detección es la metilxantina-cafeína, distinguiéndose dos poblaciones distintas, metabolizadores rápidos y lentos; el interés clínico reside en el hecho de que participa en el metabolismo de las metilxantinas, entre ellas la teofilina, siendo responsable de sus interacciones con varios fármacos. Numerosos fármacos, como el omeprazol y el fenobarbital, generan esta enzima.

El citocromo CYP2D6 ha sido estudiado con gran profundidad porque es el responsable del polimorfismo genético que existe en el metabolismo de debrisoquina/esparteína, y que implica cerca de 30 fármacos (tabla 5-3). Una importante característica de este sistema es que no es inducido, pero sí es inhibido. Su actividad enzimática muestra una distribución bimodal que corresponde a la presencia en la población de dos alelos del gen. El alelo que determina la forma funcionante de la enzima es de carácter dominante, de forma que a los individuos homocigotos y heterocigotos para este alelo les corresponde el fenotipo de metabolizadores rápidos (60-80 % de la población); se ha descrito la existencia de metabolizadores «ultrarrápidos». Cuanto más rápido sea el metabolismo, mayor será el riesgo de que haya un fallo terapéutico o de que se forme un metabolito tóxico; en los lentos, será mayor el riesgo de toxicidad por acumulación de su nivel plasmático.

El CYP2E1 interviene en la metabolización de numerosos productos, pudiendo activar metabólicamente toxinas y sustancias carcinógenas. Se expresa de modo constitutivo en el hígado humano y es induci-

Tabla 5-3. Sustratos del citocromo P-450 CYP2D6

Fármacos con actividad cardiovascular	
Antiarrítmicos	Antihipertensores
Propafenona	Indoramina
Encainimida	Debrisoquina
Flecainimida	Guanoxán
Esparteína	Antianginosos
N-Propilajmalina	Perhexilina
Mexiletina	
β-bloqueantes	
Metoprolol	
Timolol	
Propranolol	
Bufuralol	
Fármacos psicoactivos	
Antidepresivos	Neurolépticos
Nortriptilina	Perfenazina
Amitriptilina	Tioridazina
Clomipramina	Trifluperidol
Desipramina	Flufenazina
Imipramina	Clozapina
Tomoxetina	Remoxiprida
Paroxetina	Otros
Citalopram	Metoxianfetamina
Amiflamina	Éxtasis
Minaprina	
Derivados de morfina	
Analgésicos	Antitusígenos
Codeína	Dextrometorfán
Varios	
Fenformina	

ble por varias sustancias, entre ellas el alcohol. La existencia de un polimorfismo en la regulación de este citocromo se puso de manifiesto en un estudio de la población europea en la que se apreció ausencia del genotipo en la mayoría de los alcohólicos que habían desarrollado cirrosis hepática.

La subfamilia CYP3A metaboliza un amplio abanico de fármacos (p. ej., eritromicina, midazolam, dapsona, cortisol, nifedipino, lidocaína, ciclosporina y dextrometorfán), así como aflatoxina B_1 y benzopireno. Se conoce la existencia de polimorfismo para varios de sus genes, así como la de numerosos fármacos inductores (p. ej., la rifampicina que provoca el metabolismo de la ciclosporina, teofilina y fenitoína) e inhibidores (p. ej., el ketoconazol).

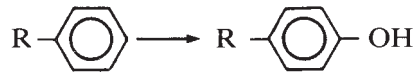
2.5. *Reacciones oxidativas*

Son muy variadas y pueden afectar diversos radicales. Las principales son:

a) Hidroxilación de cadenas laterales alifáticas; el producto formado es un alcohol que posteriormente podrá convertirse en aldehído:

$$R—CH_2—CH_3 \rightarrow R—CHOH—CH_3$$

b) Hidroxilación de un anillo aromático:



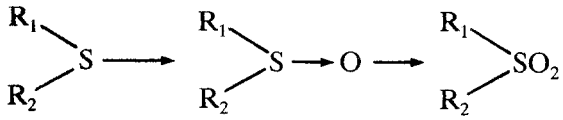
c) Desalquilación oxidativa de grupos alquilos asociados a grupos N, O y S; se suprimen radicales alquilo, que se convierten en sus respectivos aldehídos:

$$R—NH—CH_3 \rightarrow R—NH_2 + HCHO$$
$$R—O—C_2H_5 \rightarrow R—OH + CH_3—CHO$$
$$R—S—CH_3 \rightarrow R—SH + HCHO$$

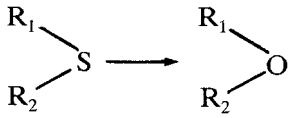
d) Desaminación oxidativa: el O sustituye a un grupo $—NH_2$; no debe confundirse con la monoaminación oxidativa, que es una oxidación mitocondrial.

$$R—CH_2—\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}—NH_2 \rightarrow R—CH_2—CO—CH_3 + NH_3$$

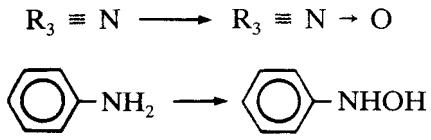
e) Formación de sulfóxidos: introducción de O en un radical tioéter:



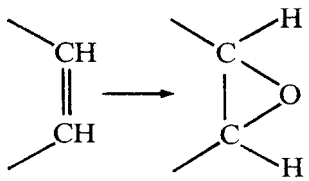
f) Desulfuración: sustitución de S por O:



g) Oxidación e hidroxilación de aminas:



h) Epoxidación: adición enzimática de oxígeno a través de un doble enlace. Probablemente es el método inicial del ataque oxidativo sobre un sistema aromático, ya que el epóxido (cuya existencia puede ser brevísima) puede ser convertido en fenol, en un dihidrodiol, o ser conjugado con glutatión:



3. Oxidaciones extramicrosómicas

Se producen intracelularmente, por lo general en las mitocondrias.

a) Alcohol y aldehído-deshidrogenasas: son enzimas poco específicas que oxidan diversos alcoholes y aldehídos, por ejemplo, el alcohol etílico, los aldehídos formados tras la acción de la monoaminooxidasa sobre las aminas biógenas (v. fig. 16-4). Su coenzima es la NAD.

$$R—CH_2OH \rightarrow R—COOH$$

b) Oxidación de purinas: a este grupo pertenecen la xantinooxidasa y otras oxidasas que oxidan purinas metiladas.

c) Monoaminooxidasas (MAO): son flavoproteínas mitocondriales entre las que destacan las que oxidan la noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y otras aminas biógenas (v. figs. 16-4 y 21-3).

$$R—CH_2—NH_2 \rightarrow R—CHO + NH_3$$

d) Deshalogenación.

4. Reducciones

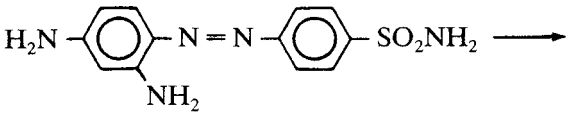
Se llevan a cabo en la fracción microsómica hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.

a) La nitrorreducción en el hígado puede realizarse mediante, por lo menos, cuatro procesos enzimáticos: citocromo P-450-reductasa, NADPH-citocromo c-reductasa, xantinooxidasa y una reductasa no identificada. La reacción puede tener lugar en otros tejidos y en bacterias intestinales. Ejemplos: cloranfenicol, niridazol, nitrobenceno:

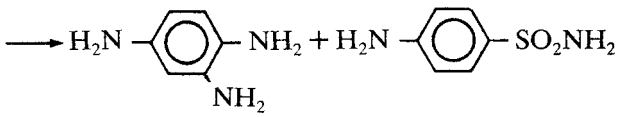


Nitrobenceno Anilina

b) La azorreducción actúa sobre diversos colorantes azoicos, entre los que destaca, por su importancia histórica, el prontosil; su transformación por azorreducción produjo la sulfanilamida, primera sulfamida:



Prontosil rojo



Sulfanilamida

La azorreducción se puede realizar en el microsoma hepático, con intervención del citocromo P-450 o sin ella, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.

c) Algunos aldehídos son reducidos a alcoholes por alcohol-deshidrogenasas: hidrato de cloral → tricloroetanol.

5. Hidrólisis

Las reacciones de hidrólisis son producidas por hidrolasas que se encuentran ampliamente distribuidas en el plasma y los tejidos. Según el carácter del enlace hidrolizado pueden ser: *a) esterasas* (enlace éster), *b) amidasas* (enlace arnido), *c) glucosidasas* (enlace glucosídico) o *d) peptidasas* (enlace peptídico: aminopeptidasa o carboxipeptidasas). La riqueza de distribución de algunas de estas enzimas influye en la rápida inactivación de los compuestos que posean estos enlaces; por ejemplo, la acetilcolina, péptidos con función autacoide (cininas) o con otra función (met-encefalina).

6. Reacciones de conjugación

Existen varios tipos de moléculas pequeñas, presentes en el organismo, que pueden reaccionar con fármacos o con sus metabolitos. El ácido glucurónico se combina con fenoles, alcoholes, aminas aromáticas y ácidos carboxílicos para formar los glucurónidos correspondientes. La adición de ribosa y fosfato convierte los análogos de purina y pirimidina en nucleósidos y nucleótidos. Las aminas y los ácidos carboxílicos también pueden ser acilados. Otros ejemplos son la síntesis de ésteres del ácido sulfúrico, así como metilaciones y transulfuraciones. Estas reacciones de conjugación son debidas a enzimas denominadas transferasas.

6.1. Glucuronidación

La fracción soluble del hígado contiene enzimas que catalizan la síntesis del ácido uridindifosfato glucurónico (UDPGA) a partir de la glucosa:

$$\text{Glucosa-1-P} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDPG} + \text{P-P}$$
$$\text{UDPG} + 2\text{NADP}^+ + H_2O \rightarrow \text{UDPGA} + 2\text{NADH} + 2H^+$$

El UDPGA sirve como donador del ácido glucurónico para varios aceptores, ya que se combina con el fármaco o con el metabolito. Las enzimas de este proceso se denominan *UDP-glucuroniltransferasas* (UDPGT) y se encuentran en los microsomas del hígado y de otros tejidos:

$$\text{UDPGA} + R—OH \xrightarrow{\text{UDPGT}} \text{UDP} + R—O—\text{glucurónido}$$

La transferencia enzimática de la molécula de carbohidrato del UDPGA puede ocurrir con aquellos com-

puestos que contengan en su estructura grupos —OH, —NH_2,—COOH y —SH. Si el fármaco o su metabolito posee un grupo alcohólico (fenólico o alifático), se formará un glucurónido hemiacetal, y si posee un grupo carboxílico, el enlace será éster. Puede conjugarse también con aminas aromáticas y grupos sulfhidrilo; en todas estas reacciones hay un ataque nucleófilo por el átomo rico en electrones (oxígeno, nitrógeno o azufre) sobre el C-1 del ácido glucurónico del UDPGA. Los fármacos participan de los mismos mecanismos de glucuronidación que los sustratos fisiológicos (p. ej., esteroides, bilirrubina o tiroxina).

La capacidad para glucuronizar una gran cantidad de sustancias estructuralmente diferentes se debe, en parte, a la existencia de distintas formas de UDPGT que son reguladas, como ocurre con los citocromos P-450, de forma independiente.

Las UDPGT forman una superfamilia genética que comprende al menos dos familias diferentes ya que entre ellas hay más del 50 % de divergencia en sus secuencias de aminoácidos. Los miembros de la familia UDPGT1 metabolizan fenoles y bilirrubina, y son provocadas por dioxina. Los de la familia UDPGT2 son generados por fenobarbital y están involucrados en la conjugación de esteroides y aminas biógenas. La mayoría de las transferasas catalizan un amplio espectro de sustratos y varias son específicas para algunos de ellos. Al igual que ocurre con los citocromos P-450, existe una superposición en la especificidad de sustratos catalizados por estas enzimas, de modo que una forma de esta familia metaboliza varios sustratos diferentes y un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una UDPGT.

En general, los glucurónidos son más solubles en agua que el compuesto del que proceden y más fácilmente excretados por la orina o por la bilis. A menudo son poco o nada activos, pero en ocasiones pueden ser farmacológicamente más activos que el fármaco original (p. ej., la morfina-6-glucurónido es un analgésico más potente que la propia morfina). Asimismo, la reacción de glucuronidación puede originar un aumento en la toxicidad del fármaco original, ya que los glucurónidos formados pueden ser compuestos electrófilos ya que se unen de manera covalente al ADN o ARN, produciendo respuestas inmunológicas o procesos de teratogénesis y/o carcinogénesis. Aunque la glucuronidación puede considerarse una de las vías más importantes en la eliminación de los fármacos del organismo, no puede olvidarse su potencial toxicidad debida a niveles altos de ciertos glucurónidos, formados tanto a partir de sustancias xenobióticas como endobióticas.

En la tabla 5-4 se indican fármacos que en la especie humana son glucuronizados intensamente.

Tabla 5-4. Ejemplos de algunos de los fármacos en que se lleva a cabo el proceso de glucuronidación en la especie humana

Fármaco	Glucurónido
Ácido clofíbrico	Acilglucurónido
Ácido salicílico	Glucurónido fenólico
	Acilglucurónido
Alclofenac	Acilglucurónido
Alprenolol	Hidroxiglucurónido
Amitriptilina	N-glucurónido
Cloranfenicol	Hidroxiglucurónido
Codeína	Hidroxiglucurónido
Diflunisal	Acilglucurónido
Fenoprofeno	Acilglucurónido
Ketoprofeno	Acilglucurónido
Ketorolaco	Acilglucurónido
Ketotifeno	N-glucurónido
Lamotrigina	N-glucurónido
Lorazepam	Hidroxiglucurónido
Morfina	Glucurónido fenólico
	Hidroxiglucurónido
Naloxona	Glucurónido fenólico
S-naproxeno	Acilglucurónido
Oxazepam	Hidroxiglucurónido
Oxprenolol	Hidroxiglucurónido
Paracetamol	Glucurónido fenólico
Probenecid	Acilglucurónido
Propofol	Glucurónido fenólico
Temazepam	Hidroxiglucurónido
Valproato	Acilglucurónido
Zidovudina	Hidroxiglucurónido

6.2. *Acilación*

Consiste en la incorporación de un radical acilo (a menudo, acetilo) a los radicales amino o carboxilo de los fármacos, por la influencia de aciltransferasas y la intervención de derivados de la coenzima A (CoA-SH).

a) Acetilación de aminas a partir del acetil-S-CoA (para aminas alifáticas y aromáticas, sulfamidas, hidrazinas e hidrazidas):

$$CH_3CO\text{-}S\text{-}CoA + R\text{-}NH_2 \xrightarrow{\text{N-acetiltransferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}NH\text{-}COCH_3$$

El proceso requiere la acetilación previa de la N-acetiltransferasa.

b) Acilación de ácidos carboxílicos:

$$CoA\text{-}SH + R\text{-}COOH \xrightarrow[\text{activadora}]{\text{Enzima}} R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2O$$

$$R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2NCH_2COOH \xrightarrow{\text{Aciltransferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}CO\text{-}HNCH_2COOH$$

Las N-acetiltransferasas se encuentran en muchos tejidos: hígado (tanto hepatocitos como células reticuloendoteliales), células de mucosas (p. ej., gastrointestinal), etc. Las reacciones de acetilación dependen en alto grado de factores genéticos, que dan origen a acetiladores rápidos y acetiladores lentos; por ejemplo, acetilación de la isoniazida.

6.3. Conjugación con glutatión

La mayor parte del tripéptido glutatión (glutamil-cisteinil-glicina) intracelular existe en la forma tiol (GSH). El GSH es un fuerte nucleófilo que inactiva fármacos electrófilos y carcinógenos mediante la formación de conjugados catalizados por las glutatión-transferasas (GST). Existen muchas formas de GST que se encuentran localizadas principalmente en el citosol aunque algunas se hallan en las mitocondrias. Las diversas formas se agrupan en cuatro clases: α, μ, π y θ. Las formas individuales de estas enzimas están formadas por subunidades que pueden ser idénticas o diferentes, originando por lo tanto formas homodímeras o heterodímeras. Cada subunidad tiene actividad catalítica que es independiente de las otras subunidades, si bien los monómeros en estado disociado carecen de actividad alguna. Cada una de las glutatión-transferasas es activa para un espectro diferente de sustancias electrófilas y las distintas isozimas desempeñan un papel diferente en la destoxificación de carcinógenos y contaminantes ambientales. Aunque la actividad funcional de las GST es la destoxificación de xenobióticos, incluidos los fármacos y productos cancerígenos, en ocasiones provocan la producción de metabolitos activos capaces de reaccionar con el ADN e iniciar la carcinogénesis. Estas enzimas son también inducibles por diferentes sustancias xenobióticas.

6.4. Conjugación con radicales sulfato

La conjugación con sulfato es una vía importante de la biotransformación de grupos fenólico y de grupos hidroxilo alifáticos, así como de ciertos neurotransmisores, ácidos biliares e hidroxilaminas orgánicas. Las enzimas responsables de la conjugación con sulfato son las sulfotransferasas. La reacción se lleva a cabo en el hígado y requiere una activación previa del SO_4^{2-}:

$$2\ ATP + SO_4^{2-} \rightarrow 3'\text{-fosfoadenosil-}5'\text{-fosfosulfato} + \\ + ADP + P—P$$

$$R—OH + FAFS \rightarrow R.OSO_3^- + FAF$$

Los fármacos sulfoconjugados poseen radicales diversos: fenoles, esteroides fenólicos, esteroides alcohólicos, cloranfenicol, aminas aromáticas, etc.

6.5. Metilación

Consiste en la adición de radicales metilo a moléculas farmacológicas, mediante la intervención de las metiltransferasas que se encuentran en muchos tejidos: hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, etc. El grupo metilo ha de ser previamente activado en forma de S-adenosilmetionina (S-AM).

$$\text{Metionina} + ATP \rightarrow \text{S-adenosilmetionina} + P\text{-}Pi + Pi$$

Al ceder el grupo metilo, la S-AM se convierte en sulfoadenosilhomocisteína que se hidroliza en adenosilcisteína y homocisteína. Los principales grupos de metiltransferasas son:

a) O-metiltransferasas: sirven para metilar las catecolaminas y los fenoles (p. ej., en la molécula esteroide del estradiol), y para sintetizar melatonina a partir de la N-acetilserotonina.

b) N-metiltransferasas: la feniletanolamina-N-metiltransferasa convierte la noradrenalina en adrenalina; otras sirven para metilar la histamina, y diversas aminas naturales (triptamina, tiramina, dopamina, etc.) y exógenas (anfetamina, efedrina, etc.).

c) S-metiltransferasa: por ejemplo, para la metilación del tiouracilo.

d) C-metiltransferasas: intervienen en la síntesis de productos endógenos.

6.6. Conjugación con ribósidos y ribósido-fosfatos

Se forman ribonucleósidos y ribonucleótidos con fármacos análogos de las purinas y pirimidinas. La reacción es indispensable para que el compuesto adquiera actividad biológica.

6.7. Otras conjugaciones

La glucosidación consiste en la conjugación con glucosa. La glicocola forma conjugados con ácidos aromáticos para formar ácidos hipúricos, previa formación de aril-CoA; otros donadores son el radical glutamil y la ornitina.

II. FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

1. Concepto

De los cuatro procesos cinéticos, es la biotransformación la que más sometida se encuentra a la acción modificadora de factores muy diversos: *a)* temporales, como la edad; *b)* genéticos, como el sexo y el control genético de la dotación enzimática; *c)* fisiológicos, como el embarazo; *d)* ambientales, en función de la exposición a contaminantes ambientales; *e)* dietéticos, en función del tipo de dieta consumida y de los contaminantes alimentarios; *f)* estados patológicos, como la insuficiencia hepática, y *g)* interacciones con otros fármacos capaces de modificar el metabolismo.

Así se explica que sean los procesos de biotransformación los principales responsables de las variaciones interindividuales en los niveles plasmáticos tras una misma

dosis y de las variaciones en el curso del tratamiento en un mismo enfermo.

2. Edad

Ya a las 8 semanas de la concepción se aprecia la presencia del P-450 y los procesos de oxidación en el microsoma hepático del embrión humano. La capacidad biotransformante del feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina y es susceptible de ser influida por agentes estimulantes o inhibidores. Este aumento sigue un curso irregular, no sólo en relación con el tipo de reacción metabólica, sino, dentro de una misma reacción, con el tipo de sustrato y el órgano estudiado.

En el momento del parto, la capacidad biotransformante es todavía claramente inferior a la del adulto, aunque las diferencias varían según el tipo de reacción y el tipo de sustrato estudiado. En el prematuro, la inmadurez metabólica es todavía mayor, pero las enzimas son ya inducibles.

En las primeras semanas de vida extrauterina continúa aumentando la capacidad biotransformante, pero, de nuevo, el aumento no es homogéneo para todos los sistemas. A la inmadurez metabólica se debe sumar la inmadurez renal, por lo que el riesgo de intoxicación es evidente (p. ej., *kernicterus* por insuficiente glucuronidación de la bilirrubina, *síndrome del niño gris* por insuficiente glucuronidación del cloranfenicol).

En el anciano hay también una menor capacidad biotransformante debida, en parte, a la disminución de la dotación enzimática en el hígado y, en parte, a la reducción del flujo hepático. A ello se debe sumar la clara reducción en la función renal que existe en la mayoría de los ancianos. Ambos factores contribuyen a aumentar la vida media biológica del fármaco y el riesgo de acumulación tóxica.

En el capítulo 7 se analiza la influencia de estos factores sobre las respuestas de los fármacos.

3. Sexo y factores genéticos

Aunque las diferencias no llegan a tener un valor claramente práctico, se advierten cada vez con mayor frecuencia diferencias en los niveles plasmáticos y las semividas de fármacos entre varones y mujeres. Esta variabilidad se debe a las peculiaridades de los diversos procesos farmacocinéticos. Por lo que al metabolismo se refiere, el estado hormonal influye sobre la actividad de ciertas enzimas microsómicas, a las cuales puede provocar o inhibir (v. más adelante). Algunos ejemplos: la testosterona reduce la vida media de la antipirina por provocar su metabolismo; los anabolizantes aumentan los niveles de oxifenbutazona por inhibición de la glucuronidación; los anticonceptivos orales inhiben el metabolismo de la antipirina y de la fenilbutazona; los gestágenos provocan el metabolismo de la testosterona.

Al igual que sucede con otras proteínas, el conjunto de enzimas biotransformantes depende de la dotación genética del individuo. Los estudios realizados con gemelos homocigotos demuestran que el metabolismo de los fármacos está bajo la influencia predominante de la genética.

En el capítulo 7 se analiza la influencia de estos factores sobre las respuestas de los fármacos.

4. Alteraciones patológicas

Los procesos de metabolización son profundamente alterados en situaciones en que el hígado se ve intensamente afectado, si bien el grado de alteración varía según el tipo de reacción metabólica. En el capítulo 8 se analiza extensamente este problema.

5. Dieta

La influencia de la dieta sobre el metabolismo de fármacos depende de varias causas: *a)* la presencia de contaminantes que tengan capacidad de provocar o de inhibir enzimas biotransformantes (insecticidas o benzopireno: v. más adelante); *b)* el equilibrio de los principios inmediatos en la dieta que puede influir sobre la flora digestiva y su capacidad de metabolizar ciertos fármacos, y *c)* el tipo o hábito de dieta, que influye sobre la capacidad biotransformante de una particular dotación enzimática de un individuo (v. cap. 7).

6. Estimulación del metabolismo de los fármacos: inducción enzimática

En el curso de la evolución, el hombre y otras especies de mamíferos han ido desarrollando la capacidad de metabolizar gran cantidad de sustancias químicas, de modo que la exposición crónica a un contaminante ambiental o a un fármaco provoca en diversos tejidos un incremento en la actividad metabolizante de la fracción microsómica. Este aumento es consecuencia de una estimulación específica de la síntesis de ciertos sistemas enzimáticos, fenómeno denominado *inducción enzimática.* Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a las familias de las monooxigenasas citocromo P-450, las glucuroniltransferasas y las glutatión-transferasas.

Las sustancias inductoras alteran la expresión de enzimas individuales, aumentando de manera selectiva la capacidad de metabolizar los fármacos. Aunque este aumento del metabolismo de determinadas sustancias es una respuesta del organismo para facilitar su destoxificación y eliminación, algunas sustancias químicas son metabolizadas produciendo compuestos tóxicos, por lo que el proceso de inducción enzimática puede aumentar la toxicidad de dichas sustancias. Aunque el fenómeno de inducción enzimática tiene lugar fundamentalmente en el hígado, no está restringida únicamente a este órgano; la inducción extrahepática es especialmente importante

para los inductores del tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos, especialmente los relacionados con el 3-metilcolantreno.

6.1. Mecanismos

Son muy numerosos los fármacos y, en general, las sustancias químicas capaces de causar inducción enzimática. Pero esta inducción es selectiva, de modo que diferentes isozimas son provocadas por inductores específicos.

En el caso de las monooxigenasas del citocromo P- 450, los inductores se agrupan en cinco categorías dependiendo de la forma enzimática que resulta afectada de manera preferente por el inductor: *a)* hidrocarburos aromáticos policíclicos, *b)* fenobarbital o tipo barbitúrico, *c)* etanol, *d)* esteroides y *e)* clofibrato.

La mayoría de los inductores (especialmente los de tipo hidrocarburos aromáticos, barbitúricos y etanol) son capaces de estimular su propio metabolismo (lo que puede originar fenómenos de tolerancia), además de provocar el metabolismo de otros fármacos. Puesto que las diversas formas de citocromo P-450 presentan gran versatilidad en los sustratos que catabolizan, un inductor puede provocar un aumento en el metabolismo de varias sustancias y, a su vez, una reacción catabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora. Además, la mayoría de las sustancias inductoras de citocromo P-450 inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Por ejemplo, el fenobarbital y el 3-metilcolantreno son inductores de algunas formas de glucuronil-transferasa y glutatión-transferasa. A menudo, el grado de inducción de los citocromos P-450 es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación, por lo que puede ocurrir que se produzca un desequilibrio entre la generación de metabolitos producidos en reacciones de fase I (algunos de ellos, tóxicos) y la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos pueden ser inactivados por las reacciones de conjugación.

Se ha demostrado que la inducción de citocromo P-450 requiere una síntesis *de novo* de proteínas, es decir, que el proceso de inducción consiste en un aumento en la síntesis de la enzima y no en una activación de la enzima latente. El aumento en la síntesis de proteína depende de la concentración de los ARNm que codifican dicha proteína, lo cual es, a su vez, un reflejo de la velocidad de transcripción del gen, así como de la velocidad de degradación del ARNm. En la mayoría de los casos, la inducción de las enzimas citocromo P-450 por inductores prototipo lleva consigo un aumento en la velocidad de transcripción del gen. En algunos casos, también están involucrados mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARNm ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor (caso del etanol).

En el caso de los inductores de tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos, se conoce el mecanismo por el cual estos compuestos alteran la transcripción de determinados genes específicos del citocromo P-450. El inductor penetra en la célula por difusión pasiva, donde interactúa con un receptor que, por mediar la inducción de los hidrocarburos aromáticos, se denomina receptor AH. El complejo inductor-receptor provoca un cambio en la estructura del receptor, favoreciendo que el complejo formado sea translocado hacia el núcleo donde es capaz de interactuar con algún elemento nuclear, dado que el complejo inductor-receptor se comporta como una proteína fijadora de ADN (fig. 5-2). De dicha interacción se deriva un aumento inmediato en la velocidad de transcripción de los genes que regulan la síntesis de determinadas isozimas citocromos P-450. Puede considerarse que este complejo actúa como un «interruptor genómico» localizado cerca del sitio donde comienza la transcripción del gen citocromo P-450 provocado. Se ha demostrado que en este gen existen al menos tres elementos reguladores, limítrofes con el extremo 5': *a)* un promotor transcripcional que activa la expresión del gen, aun en ausencia del inductor; *b)* un elemento regulador negativo o inhibidor que bloquea la función del promotor cuando es ocupado por una proteína represora, y *c)* elementos activadores *(enhancers)* que, actuando en «cis», son los que provocan el aumento de la transcripción de una manera receptor- dependiente. Por ser elementos regulados por las drogas o dioxinas, o sustancias xenobióticas se denominan DRE o XRE. El complejo inductor-receptor interactúa directamente con los DRE.

El receptor citosólico AH es una proteína compleja de unos 280 kD que posee todas las propiedades de un receptor. Los mecanismos por los cuales los DRE provocan la activación transcripcional no están bien definidos, pero todos aquellos genes que son activados como resultado de la interacción entre receptor AH y DRE se incluyen dentro de lo que se conoce como «batería de genes AH» (fig. 5-3).

La presencia o ausencia de este receptor es un carácter que se hereda de forma autosómica dominante dependiente del gen codificador de la proteína receptora, conocido con el nombre de «*locus* Ahr» denominándose Ahr^b y Ahr^d a los alelos correspondientes a la presencia o ausencia de dicho receptor. Realmente, en la actualidad se han identificado hasta tres alelos variantes (Ahr^{b-1}, Ahr^{b-2}, Ahr^{b-3}), y aunque los tres tipos correspondientes de receptor presentan afinidad por los agonistas, son estructuralmente distintos.

Existen genes adicionales implicados en la vía de señalización del receptor AH; uno de ellos codifica una proteína denominada ARNT que está relacionada con la traslocación del complejo ligando-receptor hasta el núcleo, si bien ella misma no es capaz de fijar los agonistas del receptor. Sin embargo, AH y ARNT tienen una afinidad estructural, sugiriéndose que ambas proteínas forman un complejo de unión al ADN, y si el papel de la ARNT es el de introducir el receptor AH en el núcleo, la dimerización de este receptor con la ARNT podría facilitar la formación del complejo con el ADN. El complejo formado por el ligando-receptor AH-ARNT puede regular la expresión de los genes de promotores diferentes, de modo que un modelo del proceso de inducción enzimática tendría los siguientes pasos: *a)* unión del agonista al receptor AH; *b)* activación/transformación del receptor; *c)* traslocación del receptor hacia el núcleo celular; *d)* dimerización del receptor AH con la ARNT; *e)* interacción con los elementos DRE, y *f)* modificación de la cromatina y activación transcripcional.

La heterogeneidad existente en las propiedades del receptor AH entre los distintos tejidos, combinada con la heterogeneidad de los genes que pueden derivarse por la diferente organización de los DRE, explica, entre otras razones, las distintas respuestas biológicas que pueden originar los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Pueden producir meta-

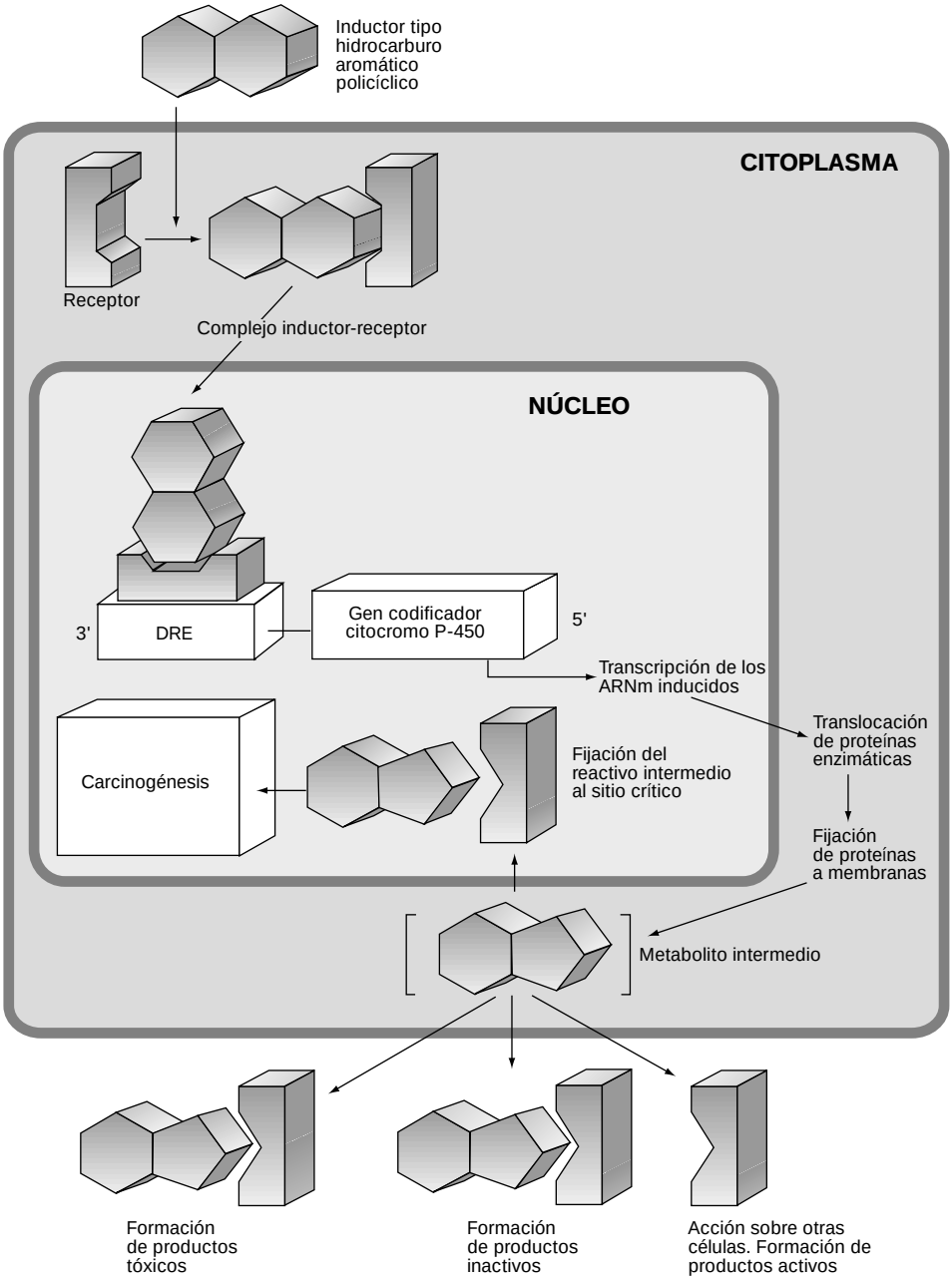


Fig. 5-2. Diagrama correspondiente al mecanismo de inducción de los P-450 regulado por el receptor Ah. El inductor interactúa con el receptor formando un complejo inductor-receptor citosólico que es translocado al núcleo, donde interactúa con elementos de éste, alterando los mecanismos transcripcionales correspondientes a los citocromos P-450 inducidos.

bolitos inactivos inocuos, que son eliminados del organismo, pero también metabolitos intermedios tóxicos y/o sustancias carcinógenas. Hay individuos dentro de cada especie que carecen de receptor citosólico; en ellos, por tanto, los hidrocarburos policíclicos no provocan la síntesis de isozimas P-450.

No todas las familias de inductores actúan por el mismo mecanismo; las posibilidades de influir en la transcripción y la translación son múltiples, pudiendo intervenir mecanismos diferentes. La inducción del citocromo P-450 por fenobarbital en el hígado se acompaña de un aumento sustancial en el contenido de retículo endoplásmico liso dentro de las células hepáticas, así como de un aumento en el peso del hígado, pero la hipertrofia de este órgano no es esencial en el mecanismo de inducción. No se conoce exactamente el mecanismo por el que aumenta la velocidad de transcripción de los diferentes genes que codifican los distintos citocromos P-450. Se sabe que no existen ARNm correspondientes a los citocromos P-450 inducidos por este tipo de inductores en ausencia del inductor.

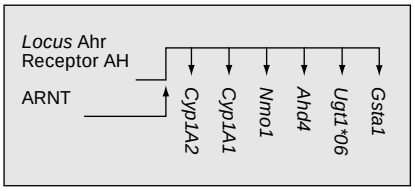


Fig. 5-3. Los seis genes definidos como miembros de la «batería AH» son inducidos por hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los seis son activados transcripcionalmente por el complejo receptor AH, lo cual incluye a la proteína fijadora de ADN responsable de la translocación del receptor AH al núcleo (ARNT). Además de los dos genes correspondientes a los dos citocromos P-450 inducidos (Cyp1A1 y Cyp1A2) se inducen los correspondientes a: NADPH menadiona-oxidorreductasa (Nmo1), una aldehído-deshidrogenasa (Ahd4), una glucuronil-transferasa (Ugt1*06) y una glutatión-transferasa (Gsta1).

Muchas de las sustancias inductoras, tanto de tipo hidrocarburo policíclico como fenobarbital, que inducen el aumento de monooxigenasas de función mixta citocromo P-450, también inducen otras enzimas de las familias glucuroniltransferasas y glutatión-transferasas, y puesto que muchas de estas formas metabolizan sustancias originadas en la fase I del metabolismo, el desequilibrio en la inducción de las enzimas que participan en ambas fases del metabolismo puede originar un desequilibrio entre el proceso de destoxificación y el aumento de toxicidad por la presencia de metabolitos tóxicos.

Tabla 5-5. Ejemplos de fármacos con metabolitos activos clínicamente importantes

Fármaco	Metabolito
Ácido acetilsalicílico	Ácido salicílico
Amiodarona	Desetilamiodarona
Amitriptilina[a]	Nortriptilina
Carbamazepina	10,11-Epoxi-carbamazepina
Cefotaxima	Desacetilcefotaxima
Clordiazepóxido	Desmetilclordiazepóxido
Clorpromazina	7-Hidroxi-clorpromazina
Codeína[a]	Morfina
Diazepam	Desmetildiazepam
Diltiazem[a]	Desacetildiltiazem
Dinitrato de isosorbida[a]	5-Mononitrato de isosorbida
Enalapril	Enalaprilat
Encainida[a]	O-desmetilencainida
Fluoxetina	Norfluoxetina
Imipramina[a]	Desimipramina
Lidocaína	Desetillidocaína
Morfina[a]	Morfina-6-glucurónido
Pentoxifilina[a]	5-Hidroxi-pentoxifilina
Petidina[a]	Norpetidina
Prazepam	Desmetildiazepam
Prednisona	Prednisolona
Primidona	Fenobarbital
Procainamida	N-acetil-procainamida
Propranolol[a]	4-Hidroxi-propranolol
Quinidina[a]	3-Hidroxi-quinidina
Verapamilo[a]	Norverapamilo
Zidovudina	Zidovudina-trifosfato

[a] Tienen primer paso hepático importante.

6.2. Consecuencias clínicas de la inducción enzimática

a) Cuando el metabolito de un fármaco es inactivo, la inducción enzimática produce una disminución en la intensidad y/o la duración del efecto del fármaco cuyo metabolismo es inducido. Si la inducción es sobre su propia enzima biotransformante, aparece la tolerancia farmacocinética (p. ej., barbitúricos). Además, si se dan conjuntamente dos fármacos, A y B, y A es el inductor del metabolismo de B, cuando se suspenda la administración de A aparecerá un aumento de la actividad farmacológica de B (v. los ejemplos con importancia clínica en la tabla 11-1).

b) Si el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco, su inducción enzimática provocará un aumento de dicha actividad, y si el metabolito produce un efecto tóxico, la inducción aumentará su toxicidad (tabla 5-5). Incluso algunos metabolitos pueden tener capacidad mutagénica y carcinogénica.

c) Un fármaco inductor puede incrementar el metabolismo de una sustancia endógena (p. ej., glucuronidación de la bilirrubina que facilita su eliminación en el recién nacido). Puede también inducir la producción de una enzima sintetizante (p. ej., los barbitúricos generan la síntesis de δ-aminolevulínico-sintetasa, enzima clave en la síntesis de grupos hem, por lo que en enfermos con porfiria desencadenarán una crisis de porfiria, v. cap. 9, 5.2).

7. Inhibición enzimática

Las enzimas biotransformantes pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas:

a) Inhibición competitiva. El agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato porque: α) es un compuesto que se comporta también como otro sustrato de la enzima (p. ej., metacolina y colinesterasa) o bien β) es un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima aunque no llega a ser metabolizado por ésta (p. ej., la anfetamina no es metabolizada por la monoaminooxidasa pero inhibe la acción metabolizante de ésta sobre la tiramina). Este tipo de inhibición puede ser superada, aumentando la concentración del sustrato.

b) Inhibición no competitiva. El agente inhibidor forma un complejo con la enzima mediante el cual hace imposible (parcial o totalmente) la interacción de la enzima con su sustrato. La formación del complejo puede ser reversible o irreversible, pero, en todo caso, la inhi-

bición no es vencible, aun cuando aumente la concentración de sustrato.

La consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido: en la mayoría de los casos comportará un aumento de la actividad farmacológica. La inhibición cobrará mayor importancia en los fármacos que presenten una cinética de inactivación de orden 0 por saturación de la enzima (p. ej., la fenitoína) (v. cap. 7).

Debido a la escasa especificidad por sus sustratos, el sistema monooxigenasa del microsoma hepático se ve sometido a múltiples casos de inhibición por parte de los propios fármacos, en general competitiva, siendo difícil definir qué fármaco actúa como sustrato y cuál es el inhibidor. El SKF525A es un inhibidor clásico de este sistema enzimático que se caracteriza por ocupar el sitio activo del citocromo P-450, inhibiendo la ocupación de otro, y ser metabolizado, y porque uno de sus metabolitos forma complejo con el citocromo P-450 comportándose como inhibidor no competitivo. Los principales ejemplos de inhibición metabólica con repercusión clínica se encuentran en la tabla 10-1.

La *inhibición del metabolismo de productos endógenos* o de fármacos relacionados con ellos constituye un caso especial en el que los fármacos inhiben las enzimas metabolizantes de sustancias endógenas activas. Por lo tanto, la administración del fármaco inhibidor produce las respuestas farmacológicas correspondientes a la acumulación de tales productos endógenos (p. ej., inhibidores de la acetilcolinesterasa, de la monoaminooxidasa, de la dopa-descarboxilasa) o las correspondientes a la falta de formación del producto final (p. ej., inhibidores de la xantinooxidasa). Sus acciones se detallan en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

Awasthi YC, Sharma R, Singhal SS. Human glutathione S-transferase. *Int J Biochem* 1994; 26: 295-308.

Batt AM, Magdalau J, Vincent-Viry M, et al. Drug metabolizing enzymes related to laboratory medicine: cytochromes P-450 and UDP-glucuronosyl transferases. *Clin Chim Acta* 1994; 226: 171-190.

Batt AM, Siest G, Magdalou J, Galteau MM. Enzyme induction by drugs and toxins. *Clin Chim Acta* 1992; 209: 109-121.

Burchell B, Blierley CH, Rance D. Specificity of human UDP-glucuronosyl transferases and xenobiotic glucuronidation. *Life Sci* 1995; 57: 1819-1831.

Daly AK, Cholerton S, Gregory W, Idle JR. Metabolic polymorphism. *Pharmacol Ther* 1993; 57: 129-160.

Gonzalez FJ. Humans cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 346-352.

Guengueric FP. Metabolic activation or carcinogenesis. *Pharmacol Ther* 1992; 54: 17-61.

Gulick AM, Fahl WE. Mammalian glutathione S-transferase: regulation of an enzyme system to achieve chemotherapeutic efficacy. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 237-257.

Miners JO, Mackenzie PI. Drug glucuronidation in humans. *Pharmacol Ther* 1991; 51: 347-369.

Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1-51.

Park BK, Pirmohamed M, Kitterngham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 385-424.

Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: The cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 619-624.

Swanson HI, Bradfield CA. The AH-receptor: genetics, structure and function. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 213-230.

Tsuchida S. Glutathione transferase. *Encyclop Cancer* 1997; 1: 733-743.

Tucker GT. Clinical implications of genetic polimorphism in drug metabolism. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46(supl 1): 417-424.

Van den Bossche H, Koymans L, Moereels H. P450 inhibitors of use in medical treatment: focus on mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 1995; 67: 79-100.

White RE. The involvement of free radicals in the mechanisms of monooxygenases. *Pharmacol Ther* 1991; 49: 21-42.

6

Pautas de administración de los fármacos

J. A. Armijo

I. CURSO TEMPORAL DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA: MODELOS FARMACOCINÉTICOS

1. Pautas de administración

El uso racional de los medicamentos requiere un diagnóstico correcto, un conocimiento adecuado de la enfermedad, la selección del fármaco idóneo y el diseño de una pauta de administración que consiga la máxima eficacia con el mínimo riesgo. En la pauta de administración se establece la dosis, la frecuencia con que se debe administrar y la duración que debe tener el tratamiento para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, una óptima concentración del fármaco en su lugar de acción. La pauta de administración de un fármaco debe individualizarse teniendo en cuenta las características fisiológicas, patológicas y yatrógenas que puedan alterar la respuesta al tratamiento y debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

a) Características de la enfermedad para la que se administra el fármaco, de su gravedad y urgencia, así como de la respuesta previa a otros tratamientos.
b) Eficacia y toxicidad del fármaco, existencia de factores que puedan alterar la eficacia y necesidad de prevenir una posible toxicidad grave o irreversible.
c) Características farmacocinéticas del fármaco y factores que puedan alterarlas.
d) Vía de administración.
e) Preparado farmacéutico que se va a utilizar.
f) Conveniencia de facilitar el cumplimiento terapéutico.
g) Binomio coste/beneficio.

En el capítulo 4 se analizaron los procesos de absorción, distribución y eliminación, y los factores que podían alterarlos. En la primera parte de este capítulo se estudia el curso temporal de la concentración plasmática de los fármacos en función de la pauta de administración elegida, cómo le afectan dichos factores y cuál es su relación con los efectos, asumiendo que el curso temporal de los efectos terapéuticos y tóxicos es paralelo al de la concentración plasmática. En la segunda parte se analizan los factores que pueden alterar la relación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el de los efectos, que igualmente deben tenerse en cuenta en el diseño de la pauta de administración.

2. Modelos farmacocinéticos

El diseño de una pauta de administración requiere predecir cuál será el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco para saber cuándo comenzará a observarse el efecto terapéutico, cuál será su intensidad y cuánto tiempo durará la acción, y cuál será el riesgo de que se produzcan efectos tóxicos. Este curso temporal depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. Para predecirlo se deben conocer la velocidad y la intensidad de estos procesos (expresadas mediante las constantes farmacocinéticas) e integrarlas mediante un modelo farmacocinético, es decir, mediante una ecuación matemática en que intervienen las constantes de absorción, distribución y eliminación analizadas en el capítulo 4. La ecuación cambia según el modelo farmacocinético que se aplique y éste varía en función de:

a) La pauta de administración: una dosis única, una infusión continua con dosis inicial o sin ella, o dosis múltiples con dosis inicial o sin ella.
b) La vía de administración: intravascular o extravascular.
c) La distribución del fármaco: monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental.

Los modelos farmacocinéticos permiten estimar la concentración plasmática que se alcanzará en un determinado tiempo y el tiempo en que se alcanzará una determinada concentración plasmática. Sirven también para calcular la concentración máxima que se espera alcanzar tras una dosis inicial, el nivel estable que se alcanzará con una dosis de mantenimiento y, viceversa, la dosis que debe administrarse para alcanzar una determinada concentración plasmática. Cuando se administran dosis múltiples, ello permite estimar la fluctuación de la concentración plasmática que se observará con un inter-

APÉNDICE. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

α = Constante de disposición rápida del modelo bicompartimental.
AUC = Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.
β = Constante de disposición lenta del modelo bicompartimental y tricompartimental.
BHE = Barrera hematoencefálica.
$B_{máx}$ = Concentración de receptores.
CEE = Concentración plasmática en equilibrio o nivel estable.
CI_{50} = Concentración inhibidora 50.
Cl = Aclaramiento corporal total del fármaco.
CME = Concentración mínima eficaz.
CMT = Concentración mínima tóxica.
$C_{máx}$ = Concentración plasmática máxima.
$C_{máx}E$ = Concentración plasmática máxima en equilibrio.
$C_{mín}E$ = Concentración plasmática mínima en equilibrio.
C_p = Concentración plasmática del fármaco.
C_p^0 = Concentración plasmática teórica en el tiempo 0.
C_pE = Concentración plasmática en equilibrio o nivel estable medio.
D = Dosis administrada.
DDC = Dependiente de la dosis de tipo creciente.
DDD = Dependiente de la dosis de tipo decreciente.
DI = Dosis inicial.
DM = Dosis de mantenimiento.
$D_{máx}$ = Dosis máxima del metabolismo (máxima cantidad de fármaco que puede eliminarse).
E_{50} = Concentración eficaz 50.
$E_{máx}$ = Efecto máximo.
[F] = Concentración del fármaco en la biofase.
f = Fracción de absorción biodisponible.
f' = Fluctuación de los niveles plasmáticos tras la administración de una dosis en un régimen de dosis múltiples.
f_c = Fracción de cambio tras una infusión continua o tras dosis múltiples (cambio que se ha producido respecto al total que debe producirse).
h = Horas.
K_a = Constante de absorción.
K_D = Constante de disociación en equilibrio.
K_e = Constante de eliminación.
$K_{e(m)}$ = Constante de eliminación del metabolito.
K_{ex} = Constante de excreción del fármaco.
$K_{ex(m)}$ = Constante de excreción del metabolito.
Kg = Kilogramo.
K_{met} = Constante de metabolismo del fármaco.
$K_{met(m)}$ = Constante de metabolismo del metabolito.
LCR = Líquido cefalorraquídeo.
Q = Velocidad de infusión continua intravenosa.
SNC = Sistema nervioso central.
t = Tiempo.
T = Duración de una infusión continua intravenosa corta.
TD = Tiempo dependiente.
TE = Tiempo eficaz.
$t_{1/2e}$ = Semivida de eliminación.
τ = Intervalo de administración en un régimen de dosis múltiples.
V_c = Volumen de distribución en el compartimiento central.
V_d = Volumen de distribución en el modelo monocompartimental.
V_{ss} = Volumen aparente de distribución en equilibrio.

valo de administración y, viceversa, el intervalo que se debe utilizar para no producir una fluctuación excesiva.

Si no se conocen las constantes farmacocinéticas de un paciente concreto, se aplican inicialmente las constantes poblacionales, es decir, las constantes medias obtenidas en una población de características similares a las del paciente que se encuentren descritas en la bibliografía (p. ej., recién nacido, niño, anciano o enfermo renal). En los casos en que se ha cuantificado la influencia de factores, como la edad, el grado de obesidad o el aclaramiento de creatinina, sobre las constantes farmacocinéticas, puede estimarse la dosis que debe administrarse a partir de esas variables.

Cuando no se conozcan las constantes poblacionales o la influencia de dichos factores y en casos complejos, en que la influencia de un factor sea variable y poco predecible o intervengan varios factores, pueden calcularse las constantes farmacocinéticas del paciente concreto (p. ej., su aclaramiento, constante eliminación y volumen de distribución) para diseñar una pauta específica de administración. En cualquier caso, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño conviene comprobar, cuando sea posible, que la concentración plasmática alcanzada corresponde a la esperada mediante la monitorización de los niveles plasmáticos.

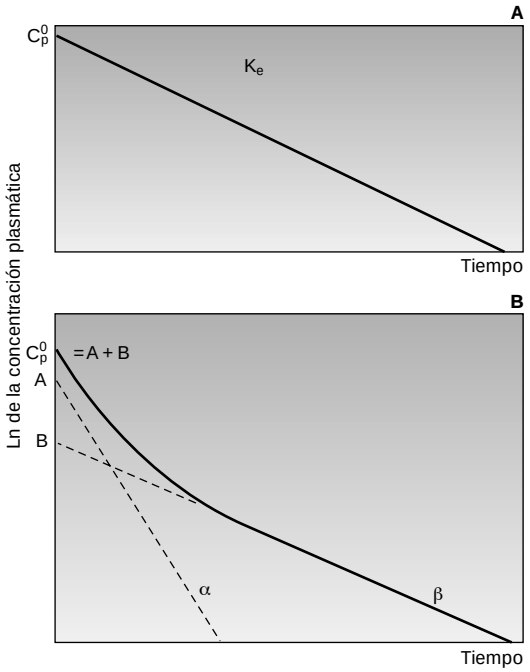


Fig. 6-1. Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental (A) y bicompartimental (B). Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de disposición α y β.

3. Dosis única intravascular y extravascular

La administración de una dosis única de un fármaco se utiliza con carácter esporádico (p. ej., un analgésico o un hipnótico), con carácter cíclico (algunos tratamientos antineoplásicos) y, especialmente, para la administración de una dosis inicial con el fin de alcanzar con rapidez una concentración plasmática eficaz. Tras la administración de una dosis única, la concentración plasmática del fármaco aumenta hasta alcanzar un máximo ($C_{máx}$) en un tiempo ($t_{máx}$) del que dependerá la intensidad del efecto, disminuyendo después a una velocidad de la que dependerá la duración de dicho efecto.

3.1. Administración intravascular

En la administración intravascular (fig. 6-1), no hay absorción, por lo que la fracción de absorción biodisponible (f) es igual a 1 y, por lo tanto, la cantidad absorbida (D · f) es igual a la administrada (D). Además, la penetración en el organismo puede considerarse instantánea, por lo que la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) coincide con la concentración teórica en el tiempo cero (C_p^0):

$$C_{máx} = C_p^0 = D/V_d$$

Así pues, la concentración máxima que se alcanza tras la administración de un fármaco en inyección intravenosa rápida es directamente proporcional a la dosis (fig. 6-2) e inversamente proporcional al volumen de distribución. Obsérvese que sólo depende del volumen de distribución y no del aclaramiento. Por lo tanto, la dosis inicial sólo deberá modificarse cuando haya factores que alteren el volumen de distribución, pero no de los que alteran el aclaramiento.

El curso temporal de la concentración plasmática (C_p), es decir, su caída desde ese máximo, dependerá solamente de la constante de eliminación (K_e):

$$C_p = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Por lo tanto, la duración del efecto o tiempo eficaz (TE), es decir, el tiempo que tarda en disminuir la concentración plasmática desde la concentración máxima inicial (D/V_d) hasta la concentración mínima eficaz (CME) depende directamente del logaritmo de la dosis (fig. 6-2):

$$\frac{TE_2}{TE_1} = \frac{\ln C_{p2} - \ln CME}{\ln C_{p1} - \ln CME}$$

e inversamente de la constante de eliminación del fármaco:

$$TE = \frac{\ln(D/V_d) - \ln CME}{K_e}$$

La duración del efecto depende también del logaritmo de la dosis, es decir, podrá aumentarse la duración del

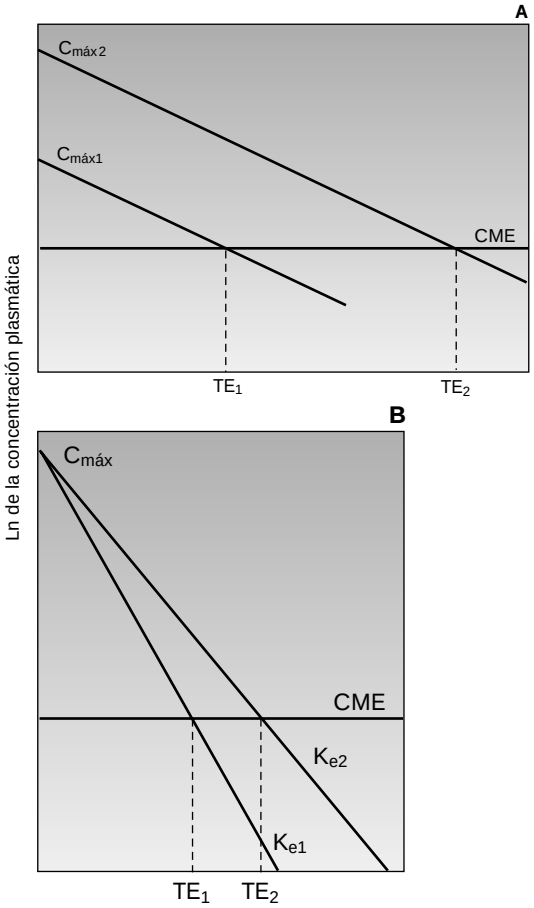


Fig. 6-2. Inyección intravenosa rápida en el modelo monocompartimental: influencia del cambio en la dosis (A) y la constante de eliminación (B) sobre la concentración máxima y la duración del efecto.

efecto al doble aumentando la dosis aproximadamente al cuadrado, pero este procedimiento sólo es utilizable en fármacos muy poco tóxicos (p. ej., las penicilinas), con los que puedan alcanzarse una alta concentración inicial sin riesgo de toxicidad.

En el modelo bicompartimental, la concentración máxima que se alcanza inicialmente depende del volumen de distribución en el compartimiento central (V_c):

$$C_{máx} = D/V_c$$

y la caída de la concentración depende de los dos procesos exponenciales de disposición α y β descritos en el capítulo 4:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (fig. 6-1).

Cuando el efecto se produce en el compartimiento periférico (como sucede con la digoxina), la concentración máxima en el tejido diana se alcanza en la inflexión entre la fase α y la fase β, cuando se establece el equilibrio entre ambos compartimientos (v. fig. 4-11 A) y también el momento en que la concentración en el compartimiento periférico es máxima. La concentración plasmática en ese punto de inflexión depende del volumen de distribución en equilibrio (V_{ss}).

El *área bajo la curva* (AUC) de las concentraciones plasmáticas, tanto en el modelo monocompartimental como bicompartimental, depende de la dosis y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = D/Cl$$

Influencia del cambio en las constantes farmacocinéticas. Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, hay una disminución de la constante de eliminación, sin cambios en la concentración máxima inicial, pero con un enlentecimiento del descenso de la concentración plasmática y un aumento del área bajo la curva (fig. 6-2):

$$\frac{TE_2}{TE_1} = \frac{K_{e1}}{K_{e2}}$$

Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento, también disminuye la constante de eliminación, observándose una concentración máxima inicial menor, con descenso más lento de la concentración, pero sin cambios en el área bajo la curva. Por último, cuando disminuyen simultáneamente el aclaramiento y el volumen de distribución, es posible que no cambie la semivida y, por lo tanto, habrá una disminución de la concentración máxima inicial, sin cambios en la velocidad de descenso de la concentración plasmática y con una área bajo la curva menor.

3.2. Administración extravascular

Cuando la administración sistémica se lleva a cabo por cualquier otra vía que no sea la intravascular, habrá un proceso de absorción regido por la constante de absorción (K_a) y es muy posible que la fracción de absorción biodisponible (f) sea inferior a 1. A diferencia de la administración intravenosa, la concentración inicial es baja; mientras la absorción es mayor que la eliminación, aumenta hasta un máximo, momento en que la absorción iguala a la eliminación, y disminuye después por predominio de la eliminación sobre la absorción. Cuando la absorción ha finalizado, el descenso de la concentración plasmática depende ya exclusivamente del proceso de eliminación (fig. 6-3).

En el modelo monocompartimental, el curso temporal de los niveles plasmáticos depende de los procesos de absorción y eliminación:

$$C_p = B \cdot e^{-K_e \cdot t} - A \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (fig. 6-3).

La concentración máxima depende directamente de la dosis y de la fracción de absorción e inversamente del vo-

lumen de distribución (fig. 6-4), pero está condicionada también por las constantes de absorción y eliminación:

$$C_{máx} = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \left(\frac{K_a}{K_e} \right)^{K_e/(K_e - K_a)}$$

A su vez, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima depende de las constantes de absorción y eliminación, pero no de la dosis o de la fracción de absorción:

$$t_{máx} = \frac{1}{K_a - K_e} \cdot \ln \frac{K_a}{K_e}$$

En el modelo bicompartimental, el curso temporal de la concentración plasmática depende de tres procesos exponenciales: el de absorción, el de disposición α y el de disposición β:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - C \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A, B y C son las ordenadas en el origen de los tres procesos (fig. 6-3).

Cuando el carácter bicompartimental de un fármaco no es muy acusado, es posible que se manifieste tras la administración intravenosa, pero no tras la administración extravascular.

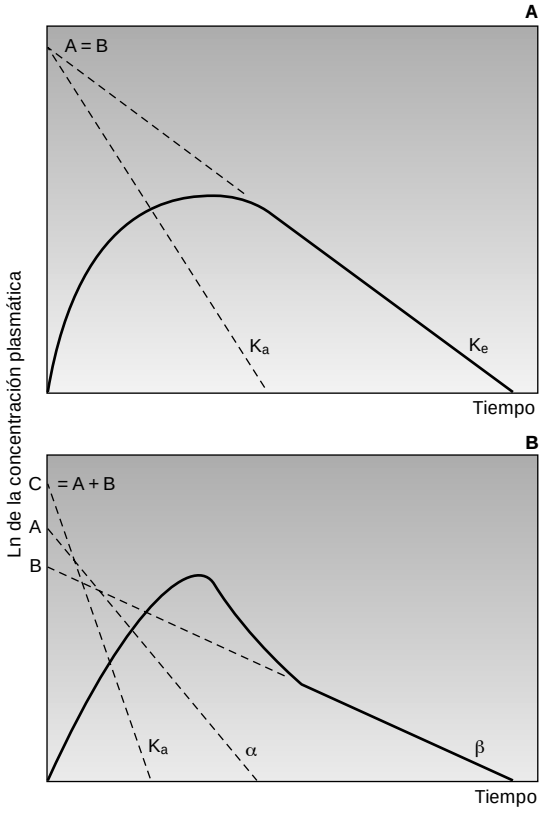


Fig. 6-3. Administración de una dosis única por vía extravascular: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental (A) y bicompartimental (B). Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de absorción, de disposición α y β.

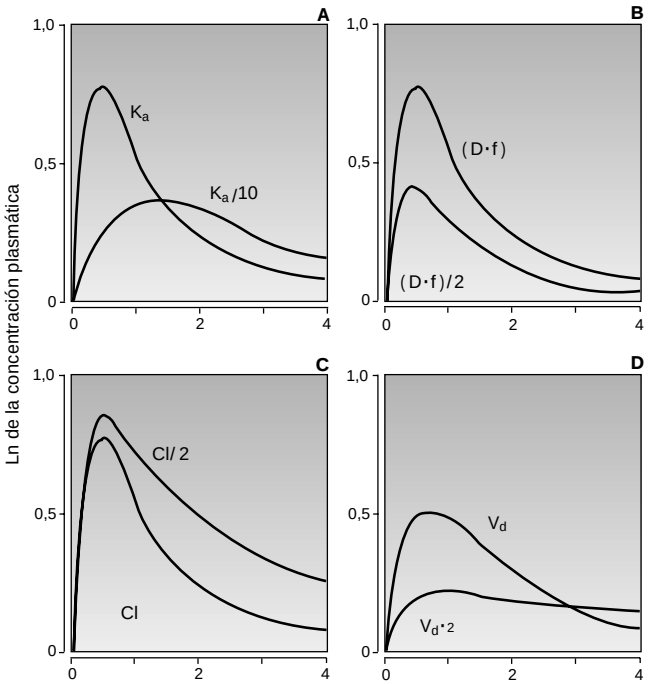


Fig. 6-4. Administración de una dosis única por vía extravascular: influencia de una disminución en 10 veces de la constante de absorción (A), de una disminución de la dosis o la fracción de absorción a la mitad (B), de una disminución a la mitad del aclaramiento (C) y de un aumento al doble del volumen de distribución (D) sobre la concentración máxima, el tiempo en que se alcanza, la velocidad con que disminuye la concentración plasmática y el área bajo la curva.

El área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas, tanto por vía intravascular como extravascular, depende de la dosis, de la fracción de absorción y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = \frac{D \cdot f}{Cl}$$

Influencia del cambio en las constantes farmacocinéticas. La disminución de la constante de absorción reduce la concentración máxima y alarga el tiempo en que se alcanza, pero no influye en el área bajo la curva. Cuando la absorción es muy lenta, como ocurre en los preparados de liberación mantenida, el descenso de la concentración plasmática puede deberse más a la fase final del proceso de absorción que a la eliminación propiamente dicha. Así pues, puede alargarse la duración del efecto de un fármaco enlenteciendo su absorción, por ejemplo, con preparados de absorción mantenida. La disminución de la fracción de absorción reduce igualmente la concentración máxima que se alcanza, pero no altera el tiempo en que esto ocurre y reduce el área bajo la curva (fig. 6-4). La disminución del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución reduce la constante de eliminación, aumentando ligeramente la concentración máxima y alargando ligeramente el tiempo en que se alcanza, pero su principal consecuencia es la mayor lentitud

con que baja la concentración plasmática con gran aumento del área bajo la curva y, por lo tanto, el alargamiento de la duración del efecto. El aumento del volumen de distribución también disminuye la constante de eliminación, disminuye de forma importante la concentración máxima, alarga el tiempo en que se alcanza y enlentece el descenso de la concentración plasmática sin cambiar el área bajo la curva.

4. Infusión intravenosa continua

La administración de fármacos mediante infusión intravenosa a través de un gotero o una bomba de infusión se utiliza para mantener un nivel plasmático constante de forma prolongada y para administrar dosis iniciales mediante infusiones cortas, como en el caso de fármacos irritantes o con un bajo índice terapéutico.

4.1. Concepto de nivel estable

Cuando se inicia una infusión continua, la entrada de fármaco en el organismo expresada por la velocidad de infusión (Q) permanece constante (es decir, es de orden 0), mientras que la eliminación es de orden 1. Como consecuencia, cuando se inicia la infusión y la concentración plasmática es baja, la entrada de fármaco es mucho mayor que la salida y la concentración plasmática aumenta con rapidez. Sin embargo, cuanto más aumenta la concentración plasmática, mayor es la eliminación, por lo que la cantidad eliminada se aproxima cada vez más a la administrada, haciendo que la concentración plasmática aumente cada vez menos (fig. 6-5). Cuando la cantidad que sale ($Cl \cdot C_p$) iguale a la que entra (Q), la concentración plasmática permanecerá estable tanto tiempo como dure la infusión. Esta concentración denominada en equilibrio (C_pE) o nivel estable depende directamente de la velocidad de infusión e inversamente del aclaramiento:

$$C_pE = Q/Cl$$

Por lo tanto, el nivel estable es directamente proporcional a la dosis, lo que significa que si se desea aumentar el nivel al doble, habrá que duplicar la velocidad de infusión (fig. 6-6), y es inversamente proporcional al aclaramiento, pero es independiente del volumen de distribución.

La velocidad de infusión necesaria para alcanzar un nivel estable puede calcularse de la fórmula anterior cuando se conoce el aclaramiento. También puede calcularse el aclaramiento a partir del nivel estable que se alcanza con una velocidad de infusión.

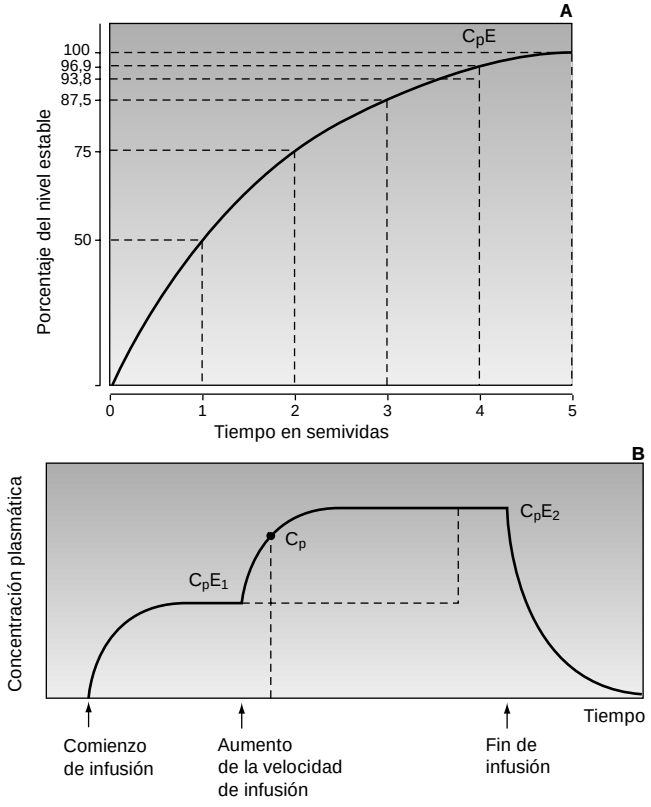


Fig. 6-5. Infusión intravenosa continua. A) Principio de la meseta; en cada semivida se produce la mitad del cambio total. B) Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se inicia una infusión, se aumenta la velocidad de infusión y se interrumpe la administración.

4.2. Tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable

Este tiempo es importante para saber cuánto tardará en observarse el máximo efecto. El aumento del nivel plasmático tras una infusión continua es un proceso exponencial en que, teóricamente, el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable sería infinito. Por ello es más práctico hablar del tiempo que tarda en alcanzarse una determinada fracción del nivel estable o fracción de cambio (f_c):

$$f_c = C_p/C_pE;$$

y cuando se aumenta la infusión continua:

$$f_c = \frac{C_p - C_pE_1}{C_pE_2 - C_pE_1}$$

Esta fracción del nivel estable depende exclusivamente de la constante de eliminación:

$$f_c = 1 - e^{-K_e \cdot t}$$

y, por lo tanto, también el tiempo que tarda en alcanzarse depende exclusivamente de la constante de eliminación o de su inversa, la semivida de eliminación:

$$t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{K_e} = -\frac{\ln (1 - f_c) \cdot t_{1/2}}{0{,}693}$$

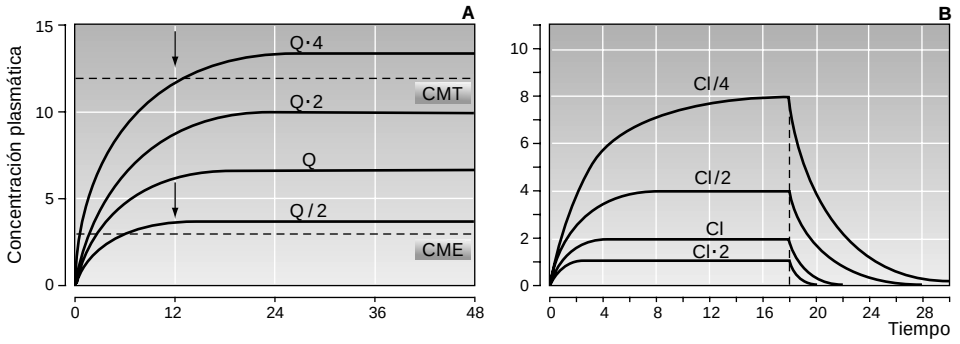


Fig. 6-6. Infusión intravenosa continua: influencia del cambio en la velocidad de infusión (A) y en el aclaramiento (B) sobre el nivel estable y el tiempo que tarda en alcanzarse.

Si se expresa el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable en semividas, se observa que:

En 1 semivida se alcanza el 50 % del nivel estable.
En 2 semividas se alcanza el 75 % del nivel estable.
En 3 semividas se alcanza el 87,5 % del nivel estable.
En 4 semividas se alcanza el 93,8 % del nivel estable.
En 5 semividas se alcanza el 96,9 % del nivel estable.

En la práctica se considera que en 3 semividas se alcanza un nivel orientativamente próximo al nivel estable y que en 5 semividas puede considerarse que se ha alcanzado el nivel estable. El tiempo en que se alcanza el nivel estable no depende, pues, de la dosis; por eso, es el mismo si se utiliza tanto una velocidad de infusión alta como una baja (fig. 6-6).

Cuando se interrumpe una infusión continua, la caída de la concentración plasmática, igual que tras una inyección intravenosa rápida, se regirá por la constante de eliminación, disminuyendo a la mitad en una semivida de eliminación y eliminándose el 96,9 % del fármaco en 5 semividas (fig. 6-5).

En el modelo bicompartimental, el nivel estable depende igualmente de la velocidad de infusión y del aclaramiento, y el tiempo que tarda en alcanzarse depende de la constante de disposición β.

$$C_pE = \frac{Q}{Cl}\ ;\ y\ t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{\beta}$$

4.3. *Influencia del cambio en las constantes farmacocinéticas*

La disminución del aclaramiento a la mitad aumenta el nivel estable al doble. Además, la disminución del aclaramiento reduce la constante de eliminación alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable (fig. 6-6). El aumento del volumen de distribución también disminuye la constante de eliminación, alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable, pero en este caso no habrá cambios en el nivel estable.

4.4. *Infusión intravenosa corta*

Cuando la infusión intravenosa dura menos de 5 semividas de eliminación, no llega a alcanzarse el nivel estable. La concentración máxima que se alcanza al final de una infusión corta depende de la velocidad de infusión (Q), del aclaramiento (Cl), de la constante de eliminación (K_e) y del tiempo que dure la infusión (T):

$$C_{máx} = \frac{Q}{Cl} \cdot (1 - e^{-K_e \cdot T})$$

Cuanto mayor sea el tiempo en que se administre una dosis, menor será la velocidad de infusión y, por lo tanto, menor será la concentración máxima que se alcance al final de la infusión y más prolongado será el período de latencia hasta alcanzar la concentración mínima eficaz, pero una vez alcanzada mayor será la duración del efecto (fig. 6-7).

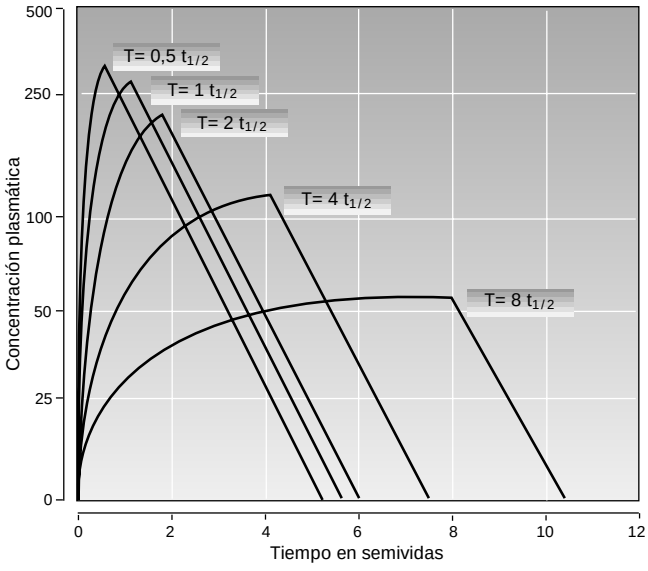


Fig. 6-7. Infusión intravenosa corta: influencia del tiempo en que se administra una determinada dosis.

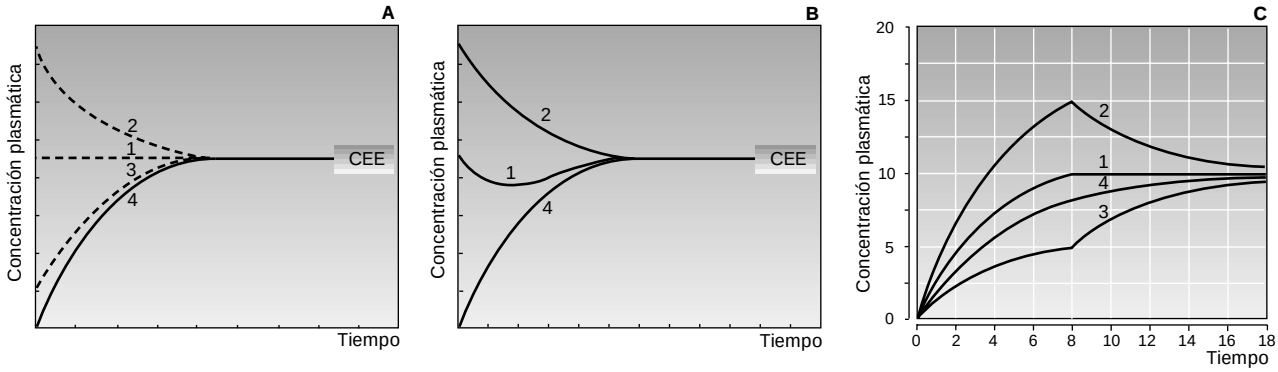


Fig. 6-8. Dosis inicial en inyección intravenosa rápida de un fármaco con distribución monocompartimental (A) y bicompartimental (B), y en infusión intravenosa corta (C) seguidas de una infusión continua cuando la concentración inicial es igual que el nivel estable (1), mayor (2), menor (3) y sin dosis inicial (4). Cuando la concentración inicial es mayor o menor que el nivel estable, se aproximará a él en 5 semividas.

4.5. Infusión continua con dosis inicial

Hay situaciones urgentes en que el período de latencia de una infusión intravenosa continua es excesivamente largo. En estos casos conviene administrar una dosis inicial (DI), también denominada de choque, de carga o de impregnación, que permita alcanzar con rapidez una concentración terapéutica, que luego se mantiene con la infusión continua. Esta dosis inicial puede administrarse como una inyección intravenosa rápida (p. ej., lidocaína), dividida en varias inyecciones rápidas (digoxina), o mediante una infusión corta (teofilina o fenitoína) (fig. 6-8).

La dosis inicial *en inyección intravenosa rápida* se calcula en función de la concentración que se desee alcanzar y del volumen de distribución:

$$DI = C_{máx} \cdot V_d$$

o bien, en el modelo bicompartimental, cuando el efecto se produce en el compartimiento central (p. ej., lidocaína):

$$DI = C_{máx} \cdot V_c$$

y cuando se produce en el compartimiento periférico (p. ej., digoxina):

$$DI = C_{máx} \cdot V_{ss}$$

La velocidad de la infusión continua depende del nivel estable que se quiera alcanzar y del aclaramiento:

$$Q = C_pE \cdot Cl$$

Habitualmente, la concentración máxima que se quiere alcanzar con la dosis inicial es la misma que se mantiene después con la dosis de mantenimiento, es decir, que $C_{máx}$ es igual que C_pE. Sin embargo, hay casos graves en que se quiere alcanzar niveles iniciales más altos. Estos niveles se aproximarán al nivel estable de forma exponencial en 5 semividas (fig. 6-8).

Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico pequeño, como sucede con la digoxina o la procainamida, se prefiere administrar la dosis inicial de forma fraccionada (p. ej., administrar 0,5 mg de digoxina seguidos de 0,25 mg cada 6 horas hasta conseguir el efecto deseado).

Cuando es irritante o cuando la inyección intravenosa rápida puede producir efectos tóxicos (p. ej., fenitoína o teofilina), es preferible administrar la dosis inicial *mediante una infusión corta* (fig. 6-8). Si se conoce la concentración mínima tóxica, puede calcularse la velocidad de infusión para administrar una determinada dosis en un tiempo concreto (p. ej., de teofilina) o calcular el tiempo en que se debe administrar una dosis para no sobrepasar una determinada velocidad de infusión (p. ej., de fenitoína).

5. Dosis múltiples intravasculares y extravasculares

Es la forma más ampliamente utilizada para instaurar y mantener un tratamiento crónico. La diferencia entre dosis únicas repetidas y dosis múltiples depende del intervalo entre las dosis: cuando es mayor de 5 semividas, se habrá eliminado la totalidad de la dosis anterior y el curso temporal de la concentración plasmática será el mismo que el de la primera dosis. Sin embargo, cuando es menor de 5 semividas, la nueva dosis se suma a lo que queda de la anterior, produciéndose una acumulación que eleva la concentración plasmática (fig. 6-9).

Cuando el tratamiento con dosis múltiples se instaura sin dosis inicial, el curso temporal de los niveles se asemeja a lo descrito para la infusión intravenosa continua ya que, igual que en ella, se administra una cantidad fija (D) en un intervalo de administración (τ), de forma que el cociente D/τ equivale a la velocidad de infusión (Q). La concentración plasmática aumenta con rapidez al principio y más lentamente después, hasta que la entrada iguala a la salida, momento en que la concentración plasmática se mantendrá constante mientras dure el tratamiento. La principal diferencia con la infusión continua es que, tras cada dosis, hay una fluctuación de la concentración plasmática a lo largo del intervalo de administración, con un máximo ($C_{máx}E$) y un mínimo ($C_{mín}E$), es decir, con una fluctuación (f') que puede expresarse como:

$$f' = \frac{C_{máx}E - C_{mín}E}{C_{máx}E}$$

Cuanto más lenta sea la eliminación del fármaco, mayor será el factor de acumulación (R), es decir, la rela-

ción entre la concentración alcanzada en la fase de nivel estable y la observada tras la primera dosis (fig. 6-9):

$$R = \frac{C_{máx}E}{C_{máx\ (1.ª)}} = \frac{C_{mín}E}{C_{mín(1.ª)}} = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

El objetivo de esta pauta de administración es utilizar una dosis y un intervalo que mantengan la concentración máxima estable por debajo de la concentración mínima tóxica y la concentración mínima estable por encima de la concentración mínima eficaz (fig. 6-9).

5.1. Dosis múltiples intravasculares

Por vía intravenosa se considera que la fracción de absorción es 1 y, por lo tanto, el nivel estable medio (C_pE), equivalente al de la infusión continua, depende de la dosis de mantenimiento (DM/τ) y del aclaramiento del fármaco:

$$C_pE = \frac{DM}{\tau \cdot Cl}$$

Es decir, depende directamente de la dosis de mantenimiento e inversamente del aclaramiento. Este nivel estable puede calcularse dividiendo el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas que queda bajo un intervalo de administración en la fase del nivel estable por el intervalo de administración (fig. 6-9):

$$C_pE = AUC/\tau$$

La dosis de mantenimiento puede calcularse a partir del nivel estable que se quiera alcanzar y del aclaramiento:

$$DM/\tau = C_pE \cdot Cl$$

El tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable depende exclusivamente de la constante de eliminación (igual que en la infusión continua):

$$t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{K_e} = -\frac{\ln (1 - f_c) \cdot t_{1/2}}{0{,}693}$$

La fluctuación de la concentración plasmática (f') depende exclusivamente de la constante de eliminación y del intervalo de administración:

$$C_{mín}E = C_{máx}E \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

y, por lo tanto:

$$\ln (1 - f') = -K_e \cdot \tau = -\frac{0{,}693 \cdot \tau}{t_{1/2}}$$

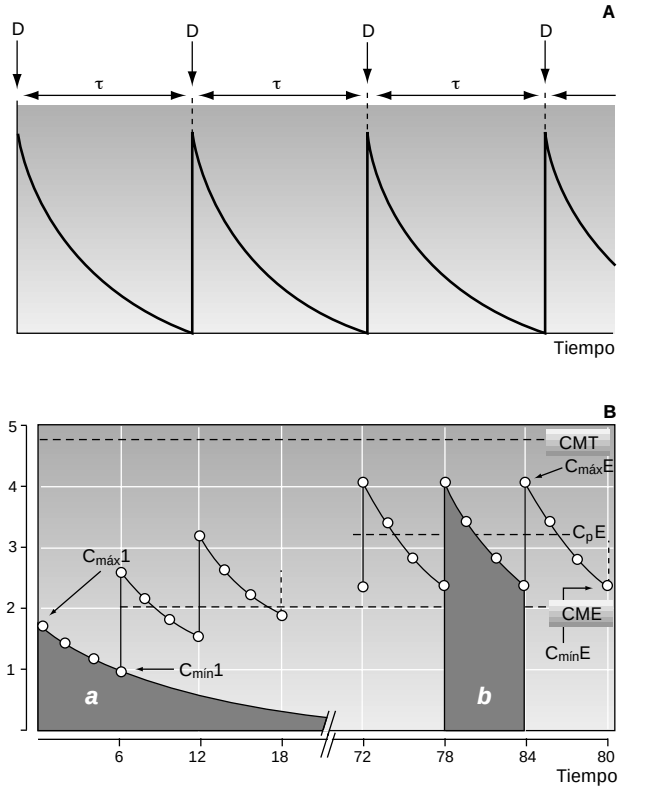


Fig. 6-9. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se administran dosis repetidas del fármaco separadas por un intervalo mayor de 5 semividas (A) o menor de 5 semividas (B). El área bajo la curva tras la primera dosis (*a*) es igual al área bajo la curva tras cualquier dosis en la fase de nivel estable (*b*).

Es decir, si necesitamos reducir la fluctuación, se deben utilizar fármacos con semivida larga o acortar el intervalo de administración. El acortamiento del intervalo sin variar el cociente D/τ (p. ej., al pasar de 450 mg de teofilina cada 12 horas a 300 mg cada 8 horas) reduce la fluctuación sin modificar el nivel estable. Una regla general para evitar una fluctuación excesiva de la concentración plasmática es utilizar un intervalo de administración similar a la semivida de eliminación del fármaco, lo que producirá una fluctuación del 50 %. La utilización de intervalos mayores que la semivida producirá una fluctuación excesiva, sólo tolerable con fármacos con un índice terapéutico grande, mientras que el uso de un intervalo menor que la semivida reduce la fluctuación mejorando la tolerabilidad. De aquí que, en tratamientos crónicos, se considere conveniente utilizar fármacos con una semivida mayor de 12 horas que permitan reducir a una o dos el número de tomas al día. Con los fármacos que tienen una semivida más corta es conveniente utilizar un preparado de liberación mantenida.

Es evidente que no siempre es posible seguir, en la práctica clínica, con exactitud estos métodos, ya que puede ser difícil utilizar intervalos de administración de-

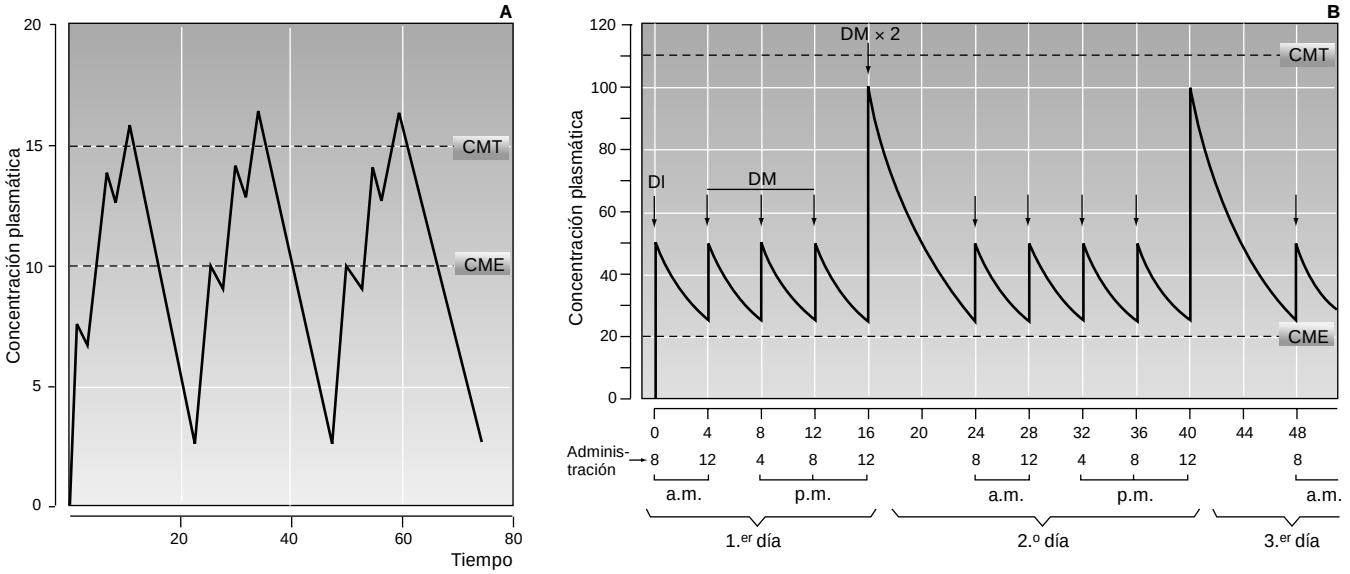


Fig. 6-10. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco de semivida corta a lo largo del día cuando en lugar de administrarlo a las 8, 16 y 22 horas se administra a las 9, 15 y 21 horas (A). Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco que se debe administrar cada 4 horas cuando se duplica la dosis de la noche para permitir un intervalo nocturno de 8 horas (B).

masiado cortos o que no se ajusten a los intervalos habituales de 6, 8, 12 y 24 horas. En otros casos puede haber dificultad para fraccionar el preparado con el fin de administrar dosis iguales en cada toma o no es posible mantener intervalos de administración homogéneos, por ejemplo, para respetar el descanso nocturno (fig. 6-10).

Influencia del cambio en las constantes farmacocinéticas. Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, hay un aumento de la semivida, observándose un aumento del nivel estable, del tiempo que tarda en alcanzarse y una disminución de la fluctuación plasmática. Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento, también aumenta la semivida, observándose un aumento del tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable y una disminución de la fluctuación, pero sin cambio del nivel estable (fig. 6-11). Por último, cuando disminuyen simultáneamente el aclaramiento y el volumen de distribución, es posible que no cambie la semivida y, por lo tanto, habrá una disminución del nivel estable, pero sin cambios en el tiempo en que se alcanza ni en la fluctuación.

5.2. Dosis múltiples extravasculares

Cuando la administración es extravascular, es posible que la fracción de absorción sea inferior a uno, por lo que debe tenerse en cuenta en el cálculo del nivel estable:

$$C_pE = \frac{DM \cdot f}{\tau \cdot Cl}$$

Por otra parte, el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable depende no sólo de la constante de eliminación sino también de la de absorción:

$$f_c = 1 + \frac{K_e \cdot e^{-K_a \cdot t}}{K_a - K_e} - \frac{K_a \cdot e^{-K_e \cdot t}}{K_a - K_e}$$

Cuando la absorción es rápida (más de 10 veces mayor que la eliminación) continúa considerándose que el nivel estable se alcanza en 5 semividas pero, cuando es lenta, alarga el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable con respecto a la administración intravenosa.

La fluctuación de la concentración plasmática durante un intervalo de administración también dependerá de la constante de absorción, siendo tanto menor con respecto a la administración intravascular cuanto más lenta sea la absorción (fig. 6-12).

5.3. Dosis múltiples con dosis inicial

Tanto por vía intravascular como extravascular puede administrarse una dosis inicial para alcanzar una concentración terapéutica con mayor rapidez. Como regla general, cuando la dosis de mantenimiento se administra con un intervalo igual a una semivida de eliminación, se necesita una dosis inicial del doble que la de mantenimiento para alcanzar una concentración máxima inicial equivalente al nivel estable (fig. 6-12). Cuando el intervalo es menor que la semivida, se requiere una dosis inicial mayor que la de mantenimiento (p. ej., para la digoxina), mientras que cuando el intervalo es mayor, la dosis inicial es similar a la de mantenimiento y no suele ser necesario administrar una dosis inicial (p. ej., con los aminoglucósidos) (tabla 6-1).

Si el paciente ya estaba recibiendo el fármaco, la dosis inicial se sumará al nivel preexistente, por lo que la dosis inicial debe ser menor. Cuando se utilizan fármacos con un índice terapéutico pequeño, en situaciones menos urgentes, es preferible evitar las dosis iniciales ya que pueden acompañarse de efectos secundarios. Incluso suele ser recomendable empezar el tratamiento con dosis más bajas de lo habitual e incrementarlas paulatinamente.

6. Cinética de los metabolitos

La mayor parte de los metabolitos tienen poco interés farmacocinético, pero hay metabolitos cuya farmacoci-

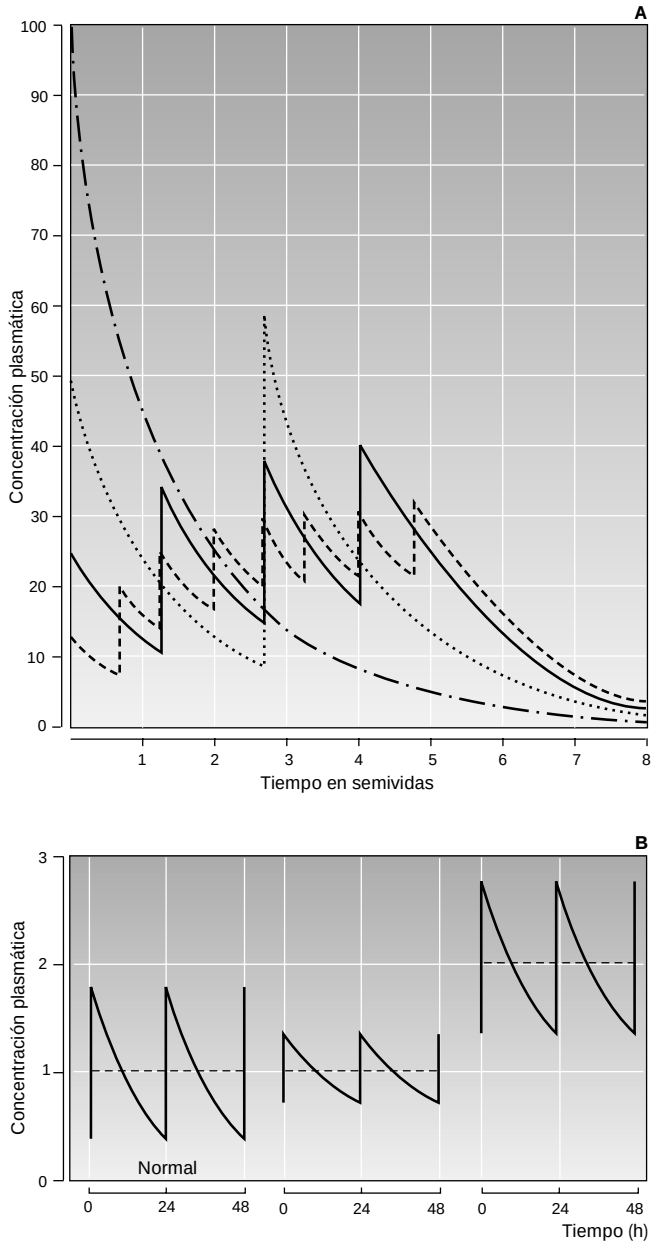


Fig. 6-11. Dosis múltiples intravasculares: influencia de las variaciones en el intervalo de administración (A) y de un aumento del volumen de distribución al doble o una disminución en el aclaramiento a la mitad (B) sobre el nivel estable y la fluctuación de la concentración plasmática.

nética tiene relevancia clínica porque son metabolitos activos capaces de producir efectos terapéuticos o tóxicos (v. tabla 5-5) o por su capacidad de modificar la farmacocinética del fármaco original. Hay fármacos que en realidad son profármacos inactivos de los que se forma el principio activo al metabolizarse en el organismo, como sucede con el enalapril que se hidroliza a enalaprilato y el prazepam a desmetildiazepam. En otros casos, la ac-

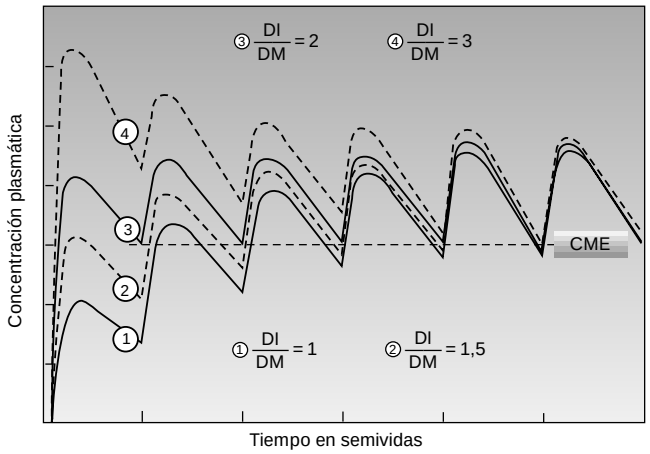


Fig. 6-12. Dosis múltiples extravasculares con dosis inicial y sin ella. Obsérvese la influencia del cociente dosis inicial/dosis de mantenimiento (DI/DM) cuando el intervalo de administración es igual a una semivida de eliminación.

Tabla 6-1. Relación entre la dosis inicial y la dosis de mantenimiento para diferentes intervalos de administración en el modelo monocompartimental

Valor de τ	Relación DI/DM	
	Intravascular	Extravascular
0,50 $t_{1/2e}$	3,45	4,16
0,75 $t_{1/2e}$	2,46	2,65
1 $t_{1/2e}$	2,00	2,05
2 $t_{1/2e}$	1,33	1,33
3 $t_{1/2e}$	1,14	1,14
4 $t_{1/2e}$	1,07	1,07
5 $t_{1/2e}$	1,03	1,03
10 $t_{1/2e}$	1,00	1,00

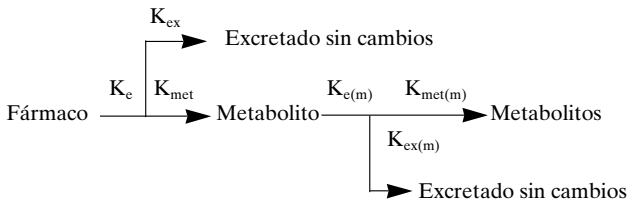
Los valores extravasculares son aplicables cuando $K_a > 5\ K_e$.

ción farmacológica del metabolito se suma a la del fármaco original. La importancia clínica de los metabolitos activos depende de su actividad intrínseca y de la concentración plasmática que alcanzan en relación con el fármaco original.

La farmacocinética de los metabolitos puede ser más variable que la del fármaco original ya que depende de la variabilidad en su formación (es decir, de los factores que alteran el metabolismo del fármaco original) y de la variabilidad en su propia eliminación. De hecho, la toxicidad de algunos fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo puede estar aumentada si hay inductores enzimáticos, así como en los enfermos renales por acumulación de metabolitos activos que se eliminan principalmente por el riñón (v. cap. 8).

La constante de eliminación de los fármacos (K_e) incluye la constante de metabolismo (K_{met}) y la constante de excreción por otras vías

(K_{ex}). De igual forma, la constante de eliminación de un metabolito activo [$K_{e(m)}$] incluye su eliminación por metabolismo [$K_{met(m)}$] y por otras vías [$K_{ex(m)}$]:



Cuando se administra una inyección intravenosa rápida de un fármaco, el curso temporal de la concentración plasmática del metabolito depende de la velocidad con que se sintetiza y de su velocidad de eliminación. Será similar al curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se administra una dosis por vía extravascular: la constante de absorción se corresponde con la constante de formación del metabolito, el área bajo la curva depende de la fracción del fármaco que se metaboliza a dicho metabolito y del aclaramiento del metabolito, y la velocidad con que disminuye la concentración plasmática del metabolito depende de la constante de eliminación del metabolito que, a su vez, es consecuencia del aclaramiento del metabolito y de su volumen de distribución. Lo más habitual es que el aclaramiento de los metabolitos sea mayor que el del fármaco original y que su volumen de distribución sea menor, por lo que la constante de eliminación de los metabolitos suele ser mayor que la del fármaco original. En estos casos, el área bajo la curva del metabolito es menor que la del fármaco original y el descenso de la concentración plasmática está limitado por la velocidad de formación del metabolito, lo que hace que sea paralelo al descenso de la concentración plasmática del fármaco original. Cuando el aclaramiento del metabolito es menor que el del fármaco original, su área bajo la curva será mayor y el descenso de su concentración plasmática más lento que el del fármaco original (fig. 6-13). Cuando un fármaco con primer paso importante se administra por vía oral, aumenta la fracción de la dosis del fármaco que pasa a metabolitos y, por lo tanto, estará aumentada el área bajo la curva del metabolito y reducida la del fármaco original respecto a la vía intravenosa. Si el metabolito es inactivo, el efecto por vía oral será menor que por vía intravenosa; por el contrario, la administración oral de un profármaco puede conseguir efectos más rápidos e intensos que la administración intravenosa.

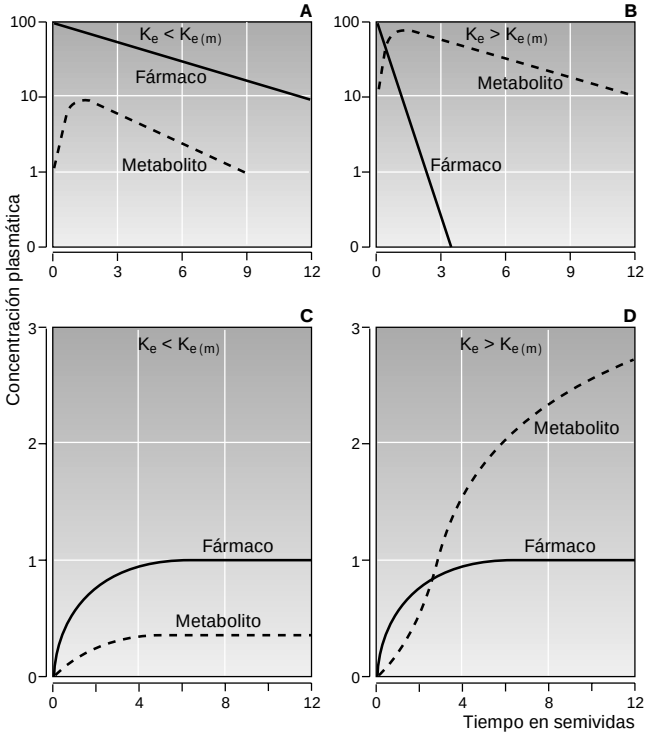


Fig. 6-13. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y de su metabolito tras la administración de una dosis en inyección intravenosa rápida (A y B) y tras una infusión continua (C y D), cuando el metabolito se elimina más deprisa (A y C) y más despacio (B y D) que el fármaco.

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco, el nivel estable de su metabolito dependerá de la fracción del fármaco que pase a dicho metabolito y de su aclaramiento, y el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable dependerá de la constante de eliminación del metabolito (fig. 6-13). Cuando la constante de eliminación del metabolito es mayor que la del fármaco original, estará limitada por la velocidad de formación, por lo que tanto el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable como el descenso de los niveles tras finalizar la infusión serán los del fármaco original. Por el contrario, cuando la constante de eliminación del metabolito es menor, tardará más tiempo en alcanzar el nivel estable y más tiempo en eliminarse, como sucede con el fenobarbital derivado de la primidona o el desmetildiazepam derivado del diazepam.

Algunos metabolitos pueden convertirse de nuevo en el fármaco original, como sucede con cortisol, dapsona, haloperidol, lovastatina, metilprednisolona, prednisona, sulindaco y vitamina K. Cuando el metabolito es activo, como sucede con el sulindaco, esta interconversión prolonga su efecto. Si el metabolito es inactivo, como sucede con la dapsona, no influye en sus efectos. Tampoco es importante la interconversión del glucurónido del ácido clofíbrico a clofíbrico, pero debe tenerse en cuenta cuando hay insuficiencia renal, que reduce la eliminación del glucurónido.

7. Cinética no lineal

7.1. Concepto de cinética no lineal

Todos los principios farmacocinéticos descritos anteriormente son aplicables a los fármacos con *cinética lineal*, es decir, aquellos en que las constantes de absorción, distribución y eliminación no varían en función de la dosis o el tiempo de tratamiento. En estas condiciones pueden utilizarse las constantes farmacocinéticas obtenidas tras una dosis única para diseñar una pauta de administración mediante infusión continua o dosis múltiples. También se observa una proporción entre la dosis de mantenimiento y el nivel estable, y permanece constante el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable (fig. 6-14).

Cuando un fármaco tiene cinética no lineal, alguna de sus constantes de absorción, distribución o eliminación varía con la dosis o con la duración del tratamiento, por lo que no se pueden extrapolar las constantes obtenidas con una pauta de administración a otras.

La cinética no lineal puede depender de la dosis o del tiempo. La dependiente de la dosis puede ser, a su vez, de tipo creciente o decreciente (fig. 6-14). En el tipo creciente, el nivel plasmático estable aumenta más de lo que corresponde al aumento en la dosis, como sucede cuando

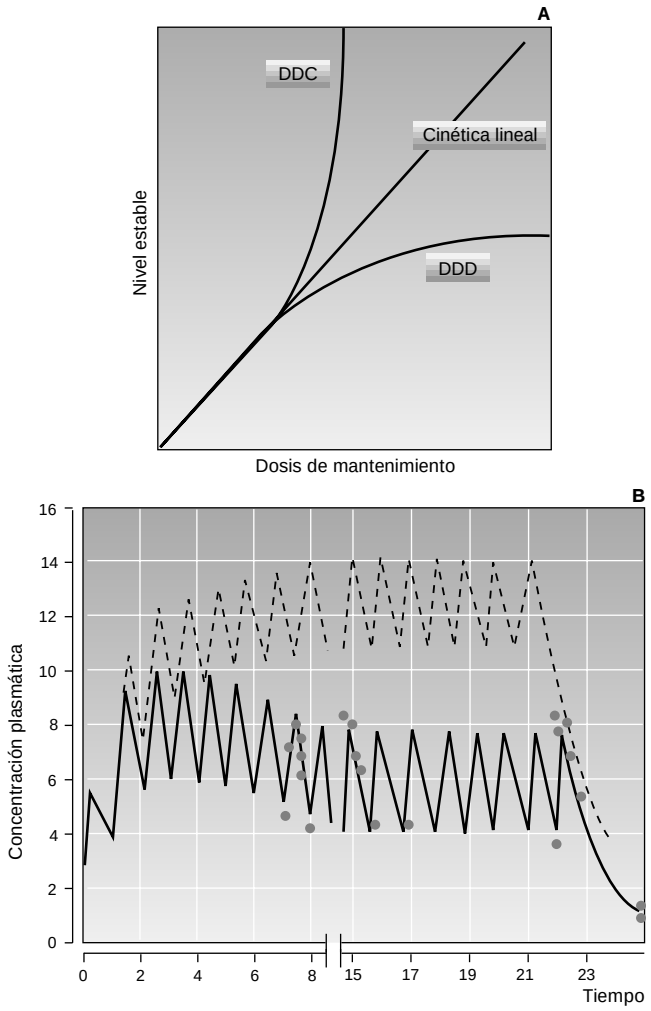


Fig. 6-14. A) Cinética lineal, cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo creciente (DDC) y decreciente (DDD). B) Cinética no lineal dependiente del tiempo por autoinducción; obsérvese que el nivel estable alcanzado, en trazo continuo, es inferior al esperado, en trazo discontinuo.

Tabla 6-2. Mecanismos, consecuencias y ejemplos de cinética no lineal

1. *Absorción*
   - Saturación del transporte activo en la pared intestinal (DDD): riboflavina, ácido ascórbico, β-lactámicos, levodopa y¿metotrexato?
   - Baja solubilidad (DDD): fenitoína y griseofulvina
   - Saturación del metabolismo intestinal (DDC): salicilamidas
   - Saturación del primer paso hepático (DDC): alprenolol, 5-fluorouracilo, hidralazina, nicardipina, propoxifeno, propranolol, salicilamida y verapamilo
   - Alteraciones del pH, flujo sanguíneo y vaciado gástricos

2. *Distribución*
   - Saturación de la unión a las proteínas plasmáticas (DDD): disopiramida, lidocaína, naproxeno, salicilatos y valproato
   - Saturación de la unión a los tejidos (DDC): azul de metileno
   - Saturación de la recaptación hepática (DDC): verde de indocianina
   - Saturación del transporte al LCR: benzilpenicilina

3. *Eliminación*
   - Saturación del metabolismo (DDC): alcohol, fenitoína, salicilatos, dicumarol, ¿teofilina?, ¿tiopental? y ¿ciclosporina?
   - Depleción de cofactor: paracetamol
   - Metabolitos inhibidores (DDC): dicumarol y lidocaína
   - Saturación de la secreción activa renal (DDC): mezlocilina y penicilina
   - Saturación de la reabsorción activa renal (DDD): riboflavina, cefapirina y ácido ascórbico
   - Saturación de la secreción biliar (DDC): yodipamida y bromosulftaleína
   - Saturación de la circulación enterohepática: cimetidina e isotretinoína
   - Autoinducción enzimática (TD): carbamazepina, salicilatos, clorpromazina, ¿fenitoína? y ¿rifampicina?

DDC: dependiente de la dosis de tipo creciente; DDD: dependiente de la dosis de tipo decreciente; TD: tiempo dependiente.

se satura el metabolismo (p. ej., alcohol, dicumarol y fenitoína), o cuando se satura la secreción activa renal (p. ej., cefalosporinas). En el tipo decreciente, el nivel estable aumenta menos de lo que corresponde a la dosis, como sucede cuando se satura la absorción activa intestinal (p. ej., metotrexato) o la unión a las proteínas plasmáticas (p. ej., valproato sódico). En la cinética no lineal dependiente del tiempo, la eliminación varía con la duración del tratamiento; por ejemplo, la autoinducción de la carbamazepina determina que su semivida de eliminación en la fase de equilibrio (unas 15 horas) sea notablemente inferior a la que se observa tras la primera dosis (unas 30 horas) y que el nivel estable alcanzado sea inferior al esperado (fig. 6-14). En la tabla 6-2 se resumen los mecanismos que pueden producir una cinética no lineal y el tipo de cinética no lineal a que dan lugar.

7.2. Cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten

La cinética no lineal dependiente de la dosis más frecuente y peligrosa es la de tipo Michaelis-Menten que se produce cuando la concentración plasmática de un fármaco alcanza un valor que satura su metabolismo.

La eliminación de estos fármacos es de orden 1 mientras la concentración plasmática está por debajo de los valores de saturación, pero pasa a ser de orden 0 cuando la concentración plasmática rebasa la de saturación. En la cinética de orden 0 el fármaco se elimina lentamente y de forma constante, es decir, la misma cantidad en la unidad de tiempo, independientemente de la concentración plasmática existente. Cuando la concentración plasmática desciende por debajo de la de saturación, la eliminación pasa a ser de orden 1, eliminándose tanto menos fár-

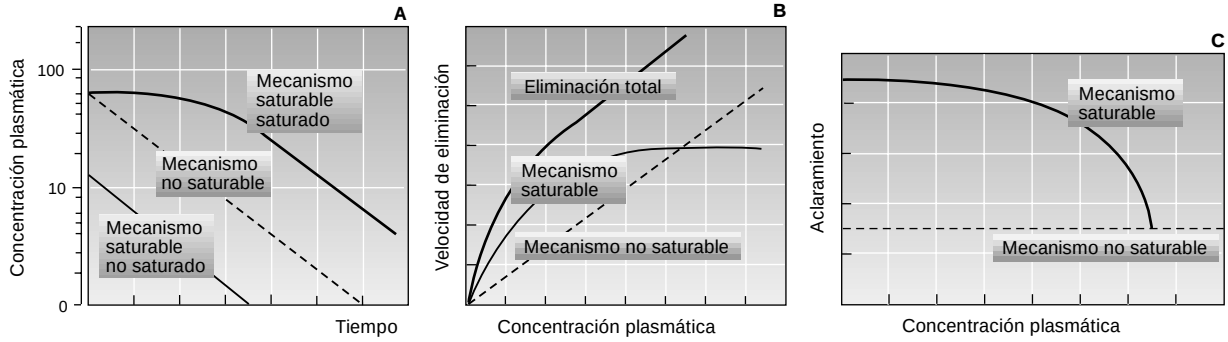


Fig. 6-15. Consecuencias de la cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten sobre el curso temporal de la concentración plasmática (A), el número de moléculas eliminadas en la unidad de tiempo (B) y el aclaramiento (C).

maco cuanto menor sea la concentración plasmática (fig. 6-15).

Esta velocidad de eliminación depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$ o máxima cantidad que puede eliminarse) y de la constante de metabolismo (K_m o concentración plasmática que se alcanza con la mitad de la dosis máxima):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{máx} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

En los casos en que el fármaco se elimina por dos mecanismos, uno saturable (p. ej., metabolismo o secreción tubular renal) y otro no (p. ej., filtración renal), el aumento de la concentración plasmática por encima de la de saturación produce un cambio en la velocidad de eliminación sin llegar a saturarse (fig. 6-15).

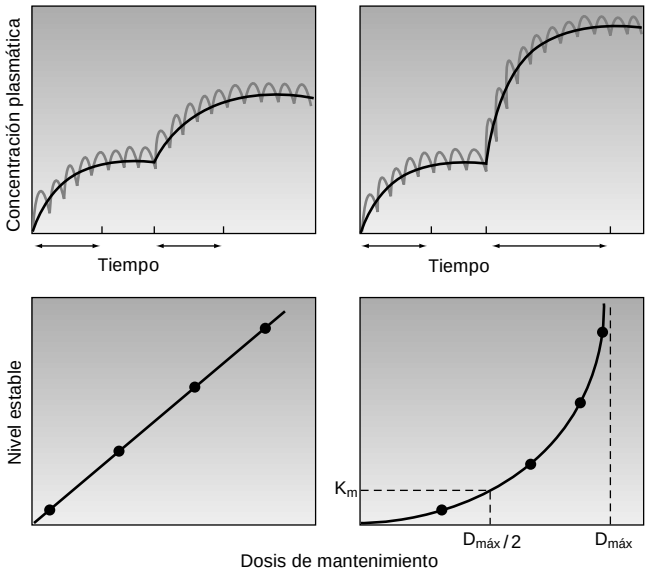


Fig. 6-16. Consecuencias de la cinética lineal (izquierda) y no lineal de tipo Michaelis-Menten (derecha) sobre el nivel estable y el tiempo en que se alcanza. Obsérvese que al aumentar la dosis en la cinética no lineal, el nivel estable aumenta más de lo esperado y tarda más tiempo en alcanzarse.

El aclaramiento del fármaco no permanece constante, ya que disminuye al aumentar la concentración plasmática en función de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

$$Cl = \frac{D_{máx}}{K_m + C_pE}$$

Como consecuencia, el nivel estable aumentaría más de lo esperado si la cinética fuera lineal, es decir, que pequeños aumentos de la dosis se acompañan de un aumento desproporcionado del nivel estable (fig. 6-16), que pueden producir efectos tóxicos. En sentido inverso, una ligera reducción de la dosis puede bajar excesivamente los niveles con riesgo de ineficacia. Esto origina una relación entre dosis y nivel de tipo curvilíneo en la que el nivel estable depende de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

$$C_pE = \frac{D \cdot K_m}{D_{máx} - D}$$

Por lo tanto, no se pueda ajustar la dosis con una simple regla de tres, sino que deben utilizarse nomogramas más complejos basados en la dosis máxima y en la constante de metabolismo.

La disminución del aclaramiento produce también un alargamiento de la semivida de eliminación que hará que el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable cuando se utilizan dosis altas sea mayor que cuando se emplean dosis bajas y que, en caso de intoxicación, la concentración plasmática disminuya muy lentamente mientras se mantengan por encima de las de saturación, provocando que la desaparición de los efectos tóxicos sea muy lenta.

II. CURSO TEMPORAL DE LOS EFECTOS: MODELOS FARMACOCINÉTICOS/ FARMACODINÁMICOS

1. Relación entre nivel plasmático y efecto

Como se describió anteriormente, la variabilidad en la respuesta a los fármacos se debe a numerosos factores relacionados con el paciente, su enfermedad y tratamiento. Estos factores pueden alterar la relación entre la dosis y el nivel plasmático o la relación entre el nivel plasmático y el efecto (fig. 6-17). Los factores que alteran la relación entre la dosis y el nivel plasmático influyen sobre la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Es-

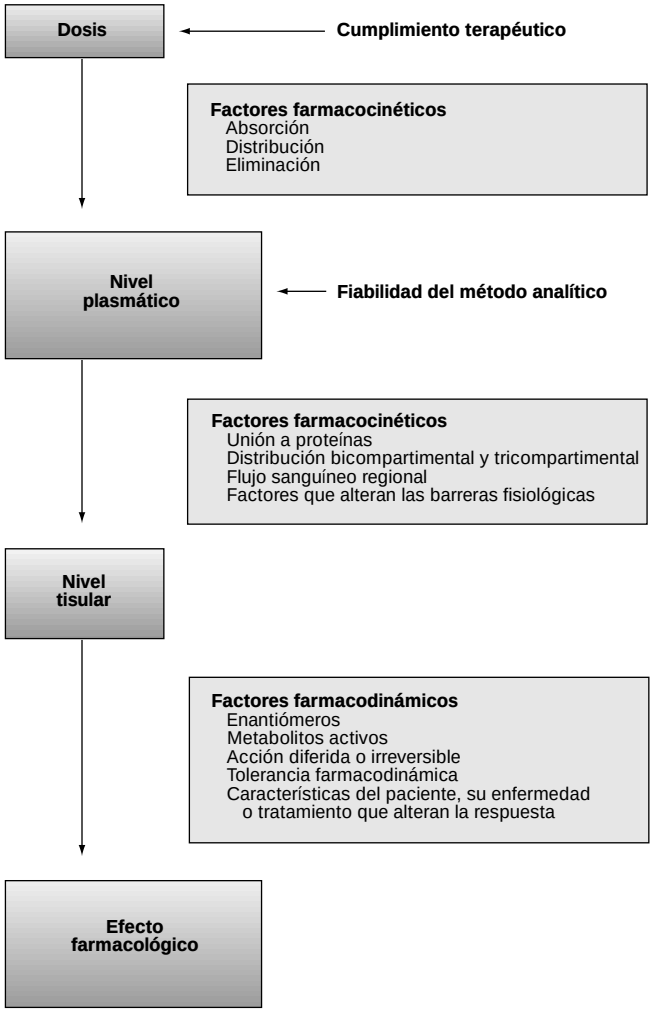


Fig. 6-17. Relación entre la dosis de un fármaco y sus efectos, y factores que la alteran. La determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos puede ser útil para individualizar el tratamiento cuando los factores que alteran la relación entre la dosis y el nivel plasmático son más importantes que los que alteran la relación entre el nivel plasmático y el efecto.

tos factores, que se analizaron en el capítulo 4, influyen en el curso temporal de la concentración plasmática y son los que con más frecuencia modifican la respuesta a los fármacos. Su influencia puede ser prevista mediante estudios poblacionales que la cuantifican en subgrupos concretos y la incluyen en los modelos farmacocinéticos, y ser controlada de forma más directa mediante la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco en un paciente concreto.

Pero, además, la respuesta a los fármacos depende de la presencia de factores farmacocinéticos que alteran la relación entre los niveles plasmáticos y tisulares, así como de factores farmacodinámicos que alteran la relación entre los niveles tisulares y los efectos. La influencia de estos factores es más difícil de prever y controlar, y su existencia puede hacer que una misma concentración plasmática no produzca el mismo efecto y, también, que el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco no se corresponda con el de sus efectos.

1.1. Factores que alteran la relación entre concentración plasmática y concentración tisular

Una determinada concentración plasmática puede producir mayor o menor concentración en el lugar de acción del fármaco dependiendo de la presencia de factores farmacocinéticos que influyan en el acceso del fármaco a los tejidos. Estos factores son:

a) Alteraciones en la unión a las proteínas del plasma. Salvo en los casos de acción local, para que los fármacos accedan de la sangre a su lugar de acción deben salir de los capilares, pasar al líquido intersticial y, en algunos casos, penetrar en las células y acceder a estructuras intracelulares. Por ello, suele ser la forma libre del fármaco, es decir, el fármaco que no está unido ni a las células sanguíneas ni a las proteínas plasmáticas, el que alcanza los tejidos. Como consecuencia, la presencia de un factor como la insuficiencia renal que reduzca la unión a la albúmina del plasma hará que a una determinada concentración plasmática total (que es la que se mide habitualmente) pueda corresponderle mayor concentración tisular y, por lo tanto, mayor efecto. Una forma de evitar esta interferencia es medir la concentración libre del fármaco en plasma o, en su defecto, la concentración salival que suele reflejarla.

b) Distribución bicompartimental y tricompartimental. Puede producir una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y de los efectos. Se comenta en el apartado sobre curso temporal de los efectos.

c) Cambios del flujo sanguíneo regional. La insuficiencia cardíaca reduce la perfusión de algunos tejidos, lo que produce altos niveles plasmáticos que pueden originar efectos tóxicos en órganos con circulación preservada, como el cerebro o el corazón, acompañados de bajos niveles tisulares en otros tejidos cuya irrigación esté reducida.

d) Cambios en la permeabilidad de barreras fisiológicas. La inflamación de las meninges aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) a algunos fármacos. Asimismo, la acidosis reduce el grado de ionización de fármacos ácidos, como los barbitúricos o los salicilatos, favoreciendo su acceso al SNC. De igual forma, el acceso al SNC o a las neuronas mediante procesos de transporte activo puede alterarse si hay competidores.

1.2. Factores que alteran la relación entre concentración tisular y efecto

Una determinada concentración del fármaco en la biofase puede producir un efecto mayor o menor depen-

diendo de la presencia de factores farmacodinámicos que alteren la respuesta:

a) Enantiómeros. Algunos fármacos tienen enantiómeros con características farmacodinámicas distintas. Por ejemplo, la R-vigabatrina no tiene actividad y la R-warfarina y la R-ketamina tienen menos actividad que sus S-isómeros. Además, pueden tener características farmacocinéticas distintas, por lo que los factores que afecten más a un enantiómero que al otro cambiarán la proporción entre ambos. Puesto que habitualmente se administra una mezcla racémica y se determinan simultáneamente ambos enantiómeros, la existencia de esos factores producirá una pobre relación entre la concentración conjunta de ambos y sus efectos.

b) Metabolitos activos. El efecto de los metabolitos activos se suma al del fármaco original aumentando su efecto. Si la concentración tisular del metabolito y su actividad intrínseca es pequeña, esta influencia será despreciable. También lo será si la proporción entre fármaco inalterado y metabolito permanece constante. Sin embargo, si hay factores que cambien la proporción de metabolitos activos respecto al fármaco inalterado, ello puede modificar sustancialmente la relación entre los niveles plasmáticos del fármaco original y sus efectos. Por ejemplo, el efecto de la carbamazepina está aumentado en presencia de inductores enzimáticos que incrementan la proporción de 10,11-epoxi-carbamazepina, y el efecto de la procainamida está aumentado cuando hay insuficiencia renal que reduce la eliminación de su metabolito activo, la N-acetil-procainamida.

c) Acción diferida, prolongada o irreversible. Produce una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos. Se comenta en el apartado sobre curso temporal de los efectos.

d) Resistencia adquirida y tolerancia farmacodinámica. El desarrollo de resistencia a un antibiótico o a un antineoplásico hará que concentraciones eficaces dejen de serlo. De igual forma, la tolerancia farmacodinámica hará que disminuya o desaparezca el efecto inicial y que se necesiten dosis mayores para conseguirlo (p. ej., la acción analgésica de un opiáceo o la acción antiepiléptica de las benzodiazepinas).

e) Características fisiológicas, patológicas y yatrógenas. Hay características del paciente, su enfermedad y tratamiento que alteran no sólo las características farmacocinéticas de un fármaco, sino también la respuesta a éste. Por ejemplo, la respuesta a una determinada concentración plasmática de teofilina no es igual en el recién nacido que en el niño, en un paciente con asma que en otro con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni cuando se utiliza sola que cuando se asocia con β_2-adrenérgicos. Estos factores se comentan con más detalle en los capítulos 7, 8 y 10.

2. Curso temporal de los efectos

La farmacodinamia analiza la relación entre la dosis o la concentración plasmática de un fármaco y su efecto, independientemente de su curso temporal. La farmacocinética analiza el curso temporal de la concentración plasmática y asume, como sucede en muchos casos, que el curso temporal de los efectos es paralelo. Sin embargo, no siempre es así. La disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos puede deberse a factores farmacocinéticos, como la distribución bicompartimental y tricompartimental o la acumulación de metabolitos activos, y a aspectos farmacodinámicos, como el intervalo de la curva dosis-efecto que se maneje, la acción sobre mediadores fisiológicos, el desarrollo de tolerancia o los efectos prolongados o irreversibles. La predicción del curso temporal de los efectos de estos fármacos requiere la utilización de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que relacionen el curso temporal de la concentración plasmática con el curso temporal de los efectos.

2.1. Influencia de la curva dosis-efecto sobre el curso temporal de los efectos

El efecto de la mayor parte de los fármacos es reversible y depende del número de receptores ocupados por el fármaco y de su actividad intrínseca, como se ha explicado en el capítulo 2. El número de receptores ocupados por el fármaco responde a la ley de acción de masas y depende de la concentración del fármaco que se alcanza junto al receptor ([F]), de la concentración de receptores ($B_{máx}$) y de la afinidad del fármaco que suele expresarse por su inversa la constante de disociación (K_D):

$$\text{Fármaco unido} = \frac{B_{máx} \cdot [F]}{K_D + [F]}$$

A su vez, cuando se considera que el efecto de un fármaco es proporcional a su unión a los receptores (como sucede en la mayor parte de los fármacos), el efecto puede expresarse en función del efecto máximo ($E_{máx}$) y de la concentración eficaz 50 (EC_{50}):

$$\text{Efecto} = \frac{E_{máx} \cdot [F]^{\gamma}}{EC_{50}{}^{\gamma} + [F]^{\gamma}}$$

El exponente γ es un parámetro empírico que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto. La concentración que produce la mitad del efecto suele ser menor que la constante de disociación y se debe a que, con frecuencia, la relación entre el efecto y el número de receptores ocupados no es lineal debido a la existencia de una cadena de acontecimientos entre la activación del receptor y la producción del efecto farmacológico. La formulación anterior es la expresión de un modelo matemático obtenido a partir de las ecuaciones que definen la relación entre ocupación y respuesta farmacológica (v. cap. 2, fórmula 9a) en el cual el tipo de función que liga a ambas variables, *f*, y la eficacia, *e*, quedan englobadas en la exponencial dependiente de γ.

En la figura 6-18 se representa la relación entre el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y el curso temporal de sus efectos expresado como porcentaje del efecto máximo. Puede verse que mientras la concentración plasmática disminuye a la mitad en cada semivida, los efectos disminuyen mucho más lentamente: el descenso es mínimo entre el 100 y el 80 % del efecto máximo; disminuyen linealmente entre el 80 y el 20 % (el 15 % en cada semivida) y sólo dis-

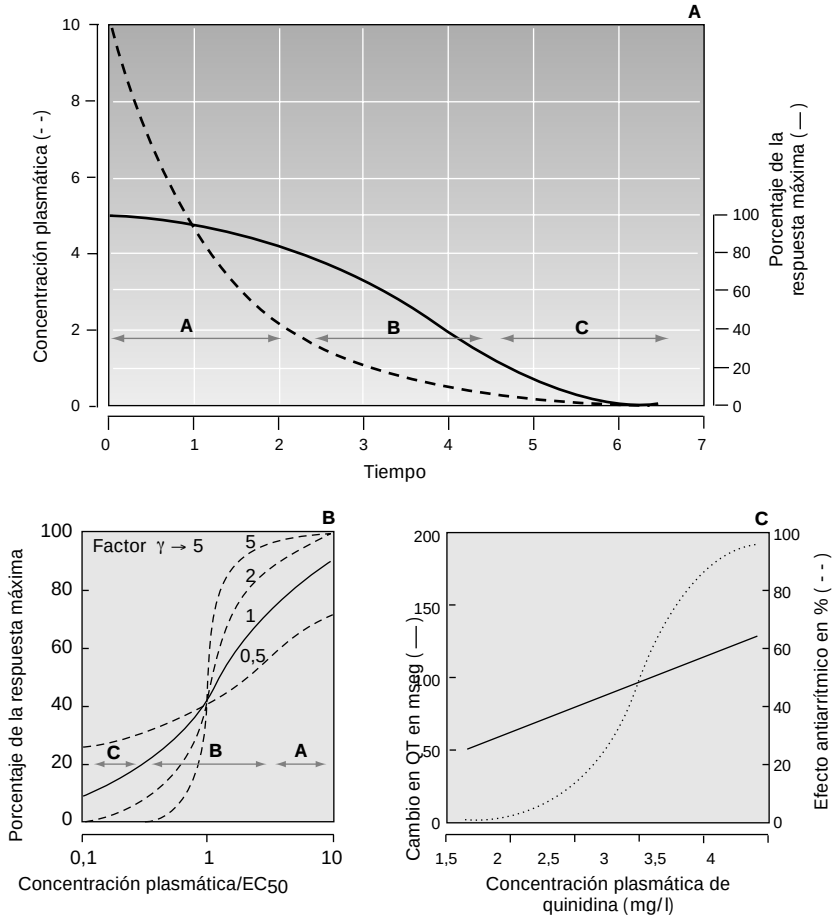


Fig. 6-18. Curso temporal de la concentración plasmática y de los efectos de un fármaco (A) para un fármaco con un factor γ de 1: en el período A (por encima del 80 % del efecto máximo), la concentración plasmática baja de forma importante con mínimos cambios en los efectos; en el período B (entre el 20 y el 80 % del efecto máximo), la concentración plasmática disminuye exponencialmente y los efectos linealmente; en el período C (por debajo del 20 % del efecto), tanto la concentración plasmática como los efectos disminuyen exponencialmente. B) El factor γ refleja la pendiente de la curva dosis-efecto. C) La curva dosis-efecto de la quinidina sobre el espacio QT tiene una pendiente menor que la de su efecto antiarrítmico ya que las arritmias de reentrada se eliminan con un cambio crítico del espacio QT.

minuyen exponencialmente (de forma paralela a los niveles plasmáticos) cuando están por debajo del 20 % del efecto máximo. Así pues, se producirá una disociación entre el curso temporal de los niveles plasmáticos y los efectos cuando se alcance una concentración que produzca un efecto mayor del 20 % del máximo. Por ejemplo, la CE_{50} del propranolol (que tiene una semivida de 4 horas) es de 10 ng/ml y la concentración que se alcanza tras una dosis única es de 320 ng/ml, es decir, 32 veces su EC_{50}; en 24 horas, la concentración de propranolol disminuye más de 60 veces mientras que su efecto sólo disminuye 3 veces (del 97 al 33 %). También puede verse en la figura 6-18 por qué cuando se alcanza más del 80 % del efecto máximo, el aumento en la dosis del fármaco no consigue un efecto más intenso sino más prolongado.

El exponente γ que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto es habitualmente de 1 a 3. Cuando el exponente γ es igual a uno, el modelo descrito previamente asume que para conseguir un cambio en el efecto del 20 al 80 % del efecto máximo se necesita aumentar la concentración plasmática 16 veces (de 0,25 a 4 veces la EC_{50}). Sin embargo, cuando γ es igual a 10, la pendiente es mucho más pronunciada, bastando doblar la concentración plasmática para conseguir un cambio espectacular en el efecto (p. ej., con algunos antiarrítmicos). En la figura 6-18 puede verse la influencia de γ sobre la pendiente de la curva dosis-efecto y la diferencia entre la pendiente del efecto de la quinidina sobre el espacio QT y el efecto antiarrítmico.

2.2. *Distribución bicompartimental y tricompartimental de los fármacos*

Como se ha descrito en el capítulo 4 la distribución bicompartimental y tricompartimental de los fármacos puede producir una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el de los efectos. Cuando se administra una dosis única de un fármaco con distribución *bicompartimental* por vía intravenosa y el efecto se produce en el compartimiento periférico, hay una disociación entre los altos niveles plasmáticos y los bajos niveles tisulares que se observan al comienzo de la fase distributiva, mientras que en la fase posdistributiva el curso temporal de la concentración plasmática y tisular es paralelo (v. fig. 4-12).

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con distribución *tricompartimental* y el efecto se produce en el compartimiento periférico profundo, hay una disociación entre el momento en que se alcanza la máxima concentración plasmática y el momento en que se observa la máxima concentración tisular y el máximo efecto; de igual

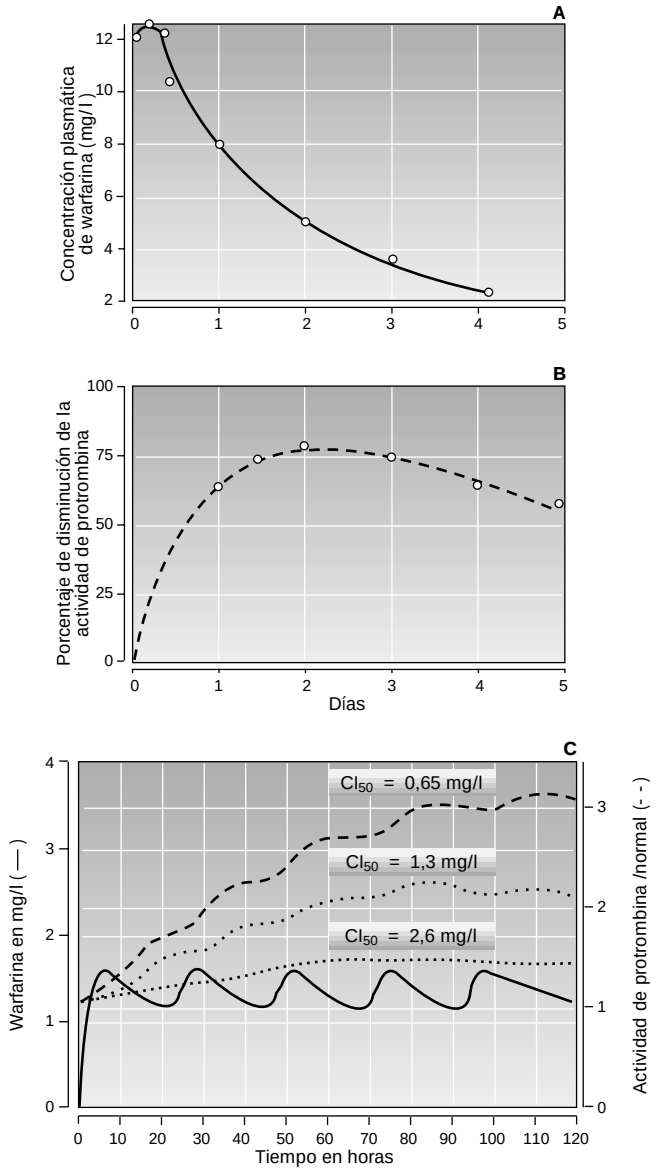


Fig. 6-19. Disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática de la warfarina y el de sus efectos sobre la actividad de protrombina tras una dosis única (A y B) y tras una dosis inicial seguida de dosis múltiples (C); obsérvese la variabilidad en el tiempo necesario para alcanzar una actividad de protrombina doble de la normal dependiendo de la sensibilidad del paciente: cuando la concentración inhibidora 50 (CI_{50}) es de 0,65 mg/l, tarda unas 24 horas, cuando es de 1,3 mg/l, unas 72 horas y cuando es de 2,6 mg/l, no llega a alcanzarla.

forma, cuando se suspende la administración del fármaco, desaparece antes la concentración plasmática que los efectos (v. fig. 4-11). Por ejemplo, la acción antineoplásica del metotrexato se prolonga aunque sus concentraciones plasmáticas sean indetectables.

Para predecir el curso temporal del efecto de estos fármacos debe utilizarse un modelo farmacocinético denominado modelo del compartimiento efecto. Este modelo está regido por la semivida de equilibrio que suele ser de pocos minutos y depende del flujo sanguíneo del órgano y de su volumen aparente de distribución; sirve para estimar las concentraciones del fármaco en el compartimiento donde tiene lugar su efecto. Una forma indirecta de evitar la disociación entre la concentración plasmática y el efecto, que se utiliza en la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos, es determinar la relación entre ambas cuando se ha alcanzado el equilibrio entre la concentración del fármaco en el plasma y en su lugar de acción.

La acumulación de metabolitos activos con una semivida de eliminación mayor que la del fármaco también puede hacer que el efecto máximo del fármaco se observe más tarde y se prolongue más de lo que cabría estimar a partir de la concentración plasmática del fármaco inalterado (v. fig. 6-13).

2.3. Efectos sobre mediadores fisiológicos

La unión del fármaco al receptor da lugar a una cadena de procesos que produce el efecto farmacológico. Habitualmente, estos procesos son tan rápidos que el efecto se produce inmediatamente después de la fijación del fármaco al receptor, por lo que el efecto sigue de forma inmediata a los cambios de concentración del fármaco junto al receptor. Pero hay fármacos cuya acción se debe a que influyen en la formación o degradación de un mediador fisiológico al que realmente se debe el efecto, por lo que el curso temporal del efecto dependerá de la semivida del mediador; cuando el fármaco aumenta, la formación del mediador no cambia su semivida y la disociación será similar en el comienzo y en la desaparición del efecto; cuando el fármaco disminuye, la eliminación del mediador reducirá su semivida, produciendo un retraso mayor en el comienzo que en la desaparición del efecto. Un ejemplo característico es el de los anticoagulantes orales, que inhiben la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K. Aunque la inhibición de la síntesis es inmediata, no se verá el efecto anticoagulante mientras no desaparezcan los factores existentes en función de sus propias semividas de eliminación de unas 14 horas, es decir, unos 2 días. Además debe tenerse en cuenta que puede haber una diferencia importante en la sensibilidad de cada paciente, que influirá también en el curso temporal de los efectos. Por ejemplo, en el caso de los anticoagulantes orales, si la concentración inhibidora 50 es de 0,65 mg/l, se conseguirá una actividad de protrombina doble de la normal en tan sólo 24 horas, mientras que si es de 1,3 mg/l puede tardar más de 2 días y si es de 2,6 mg/l, no llegar a alcanzarse (fig. 6-19).

El efecto diferido puede explicar el retraso en observar el efecto máximo de algunos fármacos mejor que el modelo del compartimiento efecto, especialmente cuando este retraso es mayor que unos pocos minutos. Por ejemplo, el retraso en observar el efecto máximo de la digoxina respecto a su concentración plasmática (que puede ser de varias horas) es notablemente mayor del que se necesita para que actúe sobre su receptor y puede deberse al tiempo necesario para que la inhibición de la bomba de sodio produzca un aumento del sodio intracelular y éste una acumulación de calcio intracelular.

2.4. Otras causas de disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el efecto

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco para el que se desarrolla *tolerancia farmacodinámica aguda*, sea por acumulación de un metabolito que inhiba el efecto del fármaco o por la puesta en marcha de un mecanismo fisiológico de compensación, puede verse el efecto máximo antes que se haya alcanzado el nivel estable. Los mecanismos compensadores pueden afectar más a unos efectos que a otros.

Los fármacos con *acción prolongada* o *irreversible* producen también una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos. Por ejemplo, el efecto postantibiótico prolonga el efecto de algunos antibióticos sobre algunos gérmenes más allá de su concentración plasmática, lo que permite que en algunas infecciones pueda administrarse los aminoglucósidos cada 24 horas, a pesar de tener una semivida de 2 a 3 horas. De igual forma, la inhibición irreversible de un organofosforado sobre la acetilcolinesterasa o de la vigabatrina sobre la GABA-transaminasa, se prolongará, más allá de su concentración plasmática, hasta que se sintetice nueva enzima.

En otros casos, el efecto depende de la acumulación de un balance positivo o negativo diario, como sucede con la pérdida de sodio de los diuréticos. Asimismo, algunos efectos terapéuticos y tóxicos se relacionan más con una prolongada exposición al fármaco que con el curso temporal de su concentración plasmática, como sucede con la eficacia del oro en la artritis reumatoidea o con la mielosupresión producida por algunos antineoplásicos como el metotrexato.

De forma indirecta pueden incluirse también en este apartado los fármacos que son eficaces con una sola dosis. Por ejemplo, el descenso de la concentración plasmática de ácido acetilsalicílico tras administrar una dosis única en una cefalea, de un β-adrenérgico en una crisis de asma, de un AINE en una crisis gotosa, de la nitroglicerina en una crisis anginosa o de una benzodiazepina en una crisis convulsiva no se acompaña necesariamente de la reaparición de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica.* Pamplona: EUNSA, 1983.

Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics,* 2.ª ed. Nueva York: Marcel-Dekker, 1982.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 429-446.

Ritschel WA. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications,* 3.ª ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1986.

Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications,* 3.ª ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1995.

Wagner JG: *Farmacocinética clínica.* Barcelona: Reverté, 1983.

7

Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos

J. A. Armijo y *J. Benítez*

I. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

La utilización de fármacos en el embarazo ha de tener en cuenta dos aspectos: *a)* los efectos sobre el feto de los fármacos administrados a la madre y *b)* la influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos.

A. EFECTOS SOBRE EL FETO

Los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto pueden ser de tres tipos: *a)* efectos teratógenos que se producen principalmente en el primer trimestre del embarazo; *b)* efectos sobre el desarrollo que pueden producirse durante todo el embarazo, y *c)* efectos secundarios sobre el feto y el neonato que se producen en el tercer trimestre, especialmente en torno al parto.

1. Efectos teratógenos

1.1. Conceptos

Se entiende por *malformación congénita* los defectos morfológicos observables a simple vista en el momento del nacimiento. Las principales malformaciones congénitas pueden ser fatales, requieren cirugía o causan un impacto estético importante. Los *efectos teratógenos* son, según la OMS, «los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente». Así pues, los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no sólo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. Deben considerarse efectos teratógenos principales los que afectan la calidad de vida, incluidas las alteraciones importantes del desarrollo intelectual.

1.2. Consecuencias de los efectos teratógenos

Los efectos teratógenos de los fármacos pueden producir:

a) Infertilidad. La mutagénesis en las células germinales produce infertilidad y los efectos teratógenos graves en las fases precoces del desarrollo producen la muerte del embrión, quedando ocultos como infertilidad.

b) Muerte. Los abortos espontáneos y la muerte perinatal son producidos por la acción de fármacos, como la aminopterina sobre el feto, pero también por factores maternos, como el tabaco. Los anticoagulantes orales, que atraviesan la placenta, producen hemorragias y muerte fetal, pero la heparina, que no la atraviesa, también aumenta la mortalidad perinatal.

c) Alteraciones del crecimiento fetal. Pueden deberse a efectos directos sobre el feto (p. ej., alcohol) o a efectos sobre la circulación placentaria (p. ej., tabaco).

d) Alteraciones del desarrollo. Pueden ser morfológicas (p. ej., embriopatía por warfarina), bioquímicas (p. ej., cretinismo) o de la conducta (p. ej., síndrome fetal alcohólico).

e) Efectos diferidos. Incluyen alteraciones genéticas, carcinogénesis, efectos sobre la conducta y sobre la capacidad reproductiva.

1.3. Fármacos teratógenos

Los efectos teratógenos pueden deberse a factores genéticos o ambientales (fármacos, sustancias químicas, radiaciones, infecciones y enfermedades de la madre), pero con frecuencia su origen es multifactorial. Se estima que sobre el 15 % de los embarazos diagnosticados terminan en aborto espontáneo y que del 2 al 4 % de los recién nacidos vivos presentan malformaciones congénitas mayores. La incidencia de efectos teratógenos es mayor, ya que es frecuente que el aborto espontáneo precoz pase inadvertido y que algunas alteraciones microscópicas o funcionales no se detecten en el momento del parto.

De las malformaciones congénitas detectadas, el 20 % se atribuyen a factores genéticos, el 3-5 % a aberraciones

Tabla 7-1. Fármacos con efecto teratógeno demostrado en el ser humano

Fármaco	Efecto teratógeno y frecuencia
1. Deben evitarse	
Aminopterina	Malformaciones del SNC, craneofaciales y cardíacas (10-75 %)
Andrógenos	Virilización del feto femenino
Gestágenos	Virilización del feto femenino y feminización del feto masculino
Talidomida	Extremidades, oídos y órganos internos (20 %)
Retinoides (isotretinoína y etretinato)	Malformaciones del SNC, craneofaciales, cardíacas y cognitivas (38 %)
Dietilestilbestrol	Niñas: virilización, cambios en el epitelio vaginal (39 %), adenosis vaginal y bridas cervicales, carcinoma de cérvix de células claras pospuberal (< 1,4 por 1.000) Niños: hipospadias, estenosis del meato y alteraciones de los espermatozoides
Warfarina	Hipoplasia nasal, condrodisplasia *punctata,* malformaciones del SNC y otras (16 %)
Trimetadiona	Síndrome fetal por antiepilépticos: craneofaciales, extremidades y cardíacas (83 %)
Tetraciclinas	Coloración y anomalías de los dientes (50 %)
Alcohol	Síndrome fetal alcohólico: retraso mental, craneofaciales, retraso del crecimiento, ocasionalmente en ojos, boca, corazón, riñones y gónadas (10 %)
2. Debe valorarse el beneficio-riesgo	
Agentes alquilantes	Diversas anomalías (10-50 %)
Antimetabolitos	Diversas anomalías (10-20 %)
Antiepilépticos	Síndrome fetal por antiepilépticos (5-10 %): craneofaciales, extremidades y cardíacas; tubo neural (1 %)
Litio	Malformaciones cardíacas (1,2 %)

Deben evitarse si hay otras opciones más seguras. Si no las hay, debe valorarse si el perjuicio de no tratar a la madre y al feto es mayor que el riesgo teratógeno.

cromosómicas, el 2-3 % a fármacos (p. ej., la talidomida), sustancias químicas y radiaciones (p. ej., la radiactividad), el 2-3 % a infecciones (p. ej., la rubéola) y el 1-2 % a factores maternos (p. ej., diabetes), con el 65-70 % de causa desconocida. Es probable que la mayor parte de los efectos teratógenos sean de causa multifactorial, es decir, la suma de una predisposición genética, con frecuencia poligénica, con la influencia de factores ambientales entre los cuales se encuentran los fármacos.

Aunque la frecuencia de las malformaciones congénitas atribuidas a fármacos parece relativamente baja (aproximadamente, 0,8 por 1.000 recién nacidos vivos), debe tenerse en cuenta que mientras la mortalidad y la morbilidad perinatal de cualquier causa disminuyen, la debida a malformaciones se mantiene, por lo que su importancia relativa va en aumento. Además, por su carácter irreversible tiene una importante repercusión sobre el paciente, sus familiares y la sociedad.

El número de fármacos de los que se ha demostrado un efecto teratógeno en el ser humano es relativamente pequeño (tabla 7-1). En unos pocos casos hay una relación causa y efecto demostrada y un alto potencial teratógeno que puede llegar al 20-40 % de los fetos expuestos (antagonistas del ácido fólico, como la aminopterina, retinoides y talidomida), mientras que en otros con bajo potencial teratógeno sólo se observan malformaciones congénitas principales en el 1-2 % de los fetos expuestos. En algunos casos, el beneficio del tratamiento puede ser mayor que el riesgo teratógeno (agentes alquilantes, litio, antiepilépticos y antipalúdicos). De algunos fármacos se ha demostrado que no tienen riesgo para el feto y de otros hubo una sospecha de riesgo teratógeno que posteriormente se confirmó que era infundada (benzodiazepinas, β-bloqueantes, corticoides y salicilatos), pero hay muchos fármacos habitualmente utilizados de cuyo potencial teratógeno en el hombre no hay estudios fiables.

1.4. Identificación del efecto teratógeno de los fármacos

La identificación del efecto teratógeno de los fármacos es difícil. En unos casos, la base genética de los pacientes puede ser la responsable de la enfermedad para la que se administra el fármaco y de la susceptibilidad a sus efectos teratógenos. En otros, la propia enfermedad, que requiere la administración del fármaco, puede tener efectos teratógenos por alterar el estado de nutrición y hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. Con frecuencia, es difícil separar la influencia del posible fármaco teratógeno de la de otros fármacos o factores ambientales que existen en el embarazo. Un ejemplo es el de los fármacos antiepilépticos; se ha demostrado que las mujeres epilépticas tratadas tienen una frecuencia de malformaciones 2-3 veces mayor que las pacientes no epilépticas, pero no se puede descartar una susceptibilidad genética, ni una influencia de la propia epilepsia, al no haber un grupo control de mujeres epilépticas de la misma gravedad que las tratadas que no reciban tratamiento.

La descripción de casos aislados puede llamar la atención sobre una posible relación causal (p. ej., talidomida), pero no son demostrativos y pueden producir falsas alarmas. Por el miedo infundado a los efectos teratógenos de una asociación de piridoxina y antihistamínico (Bendectin) de amplio uso en los vómitos del embarazo se suspendió su comercialización en Estados Unidos, sin reducir la frecuencia de malformaciones y aumentando la frecuencia de hiperemesis. Más sugestivos son los estudios que incluyen una serie de casos (p. ej., retinoides), pero pueden ser afectados por factores de confusión que hacen atribuir a un fármaco lo que se debe a otras causas; por ejemplo, los fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en la embarazada, como la asociación piridoxina y antihistamínicos para los vómitos o el ácido acetilsalicílico, pueden asociarse con un porcentaje de efectos teratógenos del 2-4 % que también se observa en mujeres no tratadas. Los estudios caso-control (v. cap. 9) son más concluyentes para establecer una relación causal pero, al no conocerse la población expuesta, pueden sobrestimar el riesgo teratógeno; por ejemplo, el riesgo de malformaciones cardíacas por litio disminuyó del 7,7 % en estudios retrospectivos caso-control al 1,2 % en los estudios prospectivos de cohorte; de igual forma, no fue

confirmada la sospecha de malformaciones congénitas por ácido acetilsalicílico; en sentido opuesto, la asociación entre dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal no fue demostrada en un estudio caso-control y sí en un estudio de cohorte. Los estudios de cohorte son los más adecuados para afirmar que hay una relación causal, pero para afirmar que no la hay se necesita un número muy alto de pacientes o realizar un metaanálisis con los resultados de varios estudios, como el que eliminó la sospecha sobre los efectos teratógenos del metronidazol. Los estudios experimentales no pueden utilizarse para demostrar el efecto teratógeno de un fármaco, pero han servido para demostrar el efecto protector, por ejemplo, del ácido fólico periconcepcional sobre las malformaciones del tubo neural.

1.5. Mecanismos de la acción teratógena

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos pueden ser de origen genético, por acción directa del fármaco o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión:

a) Mutaciones. Las mutaciones causadas por los fármacos en las células somáticas del feto originan malformaciones en el individuo, pero no en su descendencia; las mutaciones en las células germinales pueden pasar inadvertidas en el individuo, pero se transmiten a sus descendientes.

b) Alteraciones cromosómicas. Los defectos en la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis dan origen a defectos en la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y transcripción de los ácidos nucleicos, como el que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.

c) Efectos directos. Los fármacos o sus metabolitos pueden causar efectos directos sobre el feto que produzcan la malformación. Pueden producir cambios en las hormonas que regulan la diferenciación sexual; pueden cambiar la composición o las características de las membranas que alteren su permeabilidad, dando lugar a alteraciones osmóticas que producen edemas, alteraciones morfológicas e isquemia en los tejidos fetales, y pueden producir una inhibición de la síntesis o de la actividad enzimática que bloquee los numerosos procesos celulares que la requieren.

d) Efectos indirectos. Los fármacos pueden actuar indirectamente sobre el feto, disminuyendo el aporte materno de nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo del feto, o disminuyendo su paso a través de la placenta.

1.6. Factores que influyen en la acción teratógena

La frecuencia de malformaciones congénitas y sus manifestaciones en un individuo determinado dependen de los siguientes factores:

a) Naturaleza del agente. En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan selectivamente a las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan la diferenciación sexual del feto). Por ello

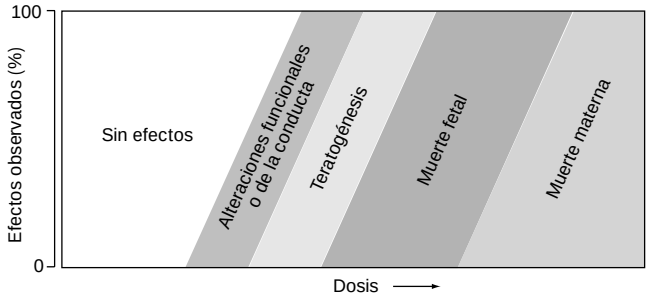


Fig. 7-1. Relación dosis-efecto. Para cualquier dosis hay cierta superposición entre muerte fetal, efectos teratógenos y efectos funcionales. Es importante definir el intervalo de dosis con que se observan efectos teratógenos. Hay fármacos en que no puede definirse este intervalo.

es difícil prever si un nuevo fármaco será teratógeno o no. De hecho, fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de las que sólo la talidomida es teratógena, o con las sulfonilureas, de las que la carbutamida es la única con efectos teratógenos en animales.

b) Intensidad del estímulo. Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y la duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratógenos es similar a las de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales (fig. 7-1). Con excepción de la talidomida, la pendiente de esta curva es acentuada y sólo se observan efectos teratógenos con un intervalo pequeño de dosis (ya que a dosis más pequeñas no aparecen y dosis más altas son letales). La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto. El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características fisicoquímicas del fármaco, el flujo sanguíneo placentario y el grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto, por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio maternofetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria. El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta, facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferencias en la proporción y la rapidez con que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayor parte de los fármacos administrados crónicamente llegan en cierta proporción al feto, por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori.*

La placenta tiene actividad metabólica que puede proteger al feto degradando los fármacos a productos inactivos, o puede originar metabolitos tóxicos, teratógenos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de los fármacos en el feto; sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se atribuye la teratogénesis de la fenitoína o la carbamazepina. La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos como el alcohol o la fenitoína que tienen una cinética dosis-dependiente. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos, lo que podría explicar la mayor teratogenicidad de algunas asociaciones de antiepilépticos. La inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de la glucuroniltransferasa con fenobarbital en los niños con hiperbilirrubinemia o la inducción de la formación de surfactante con corticoides antes del parto. Además, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos como el SNC

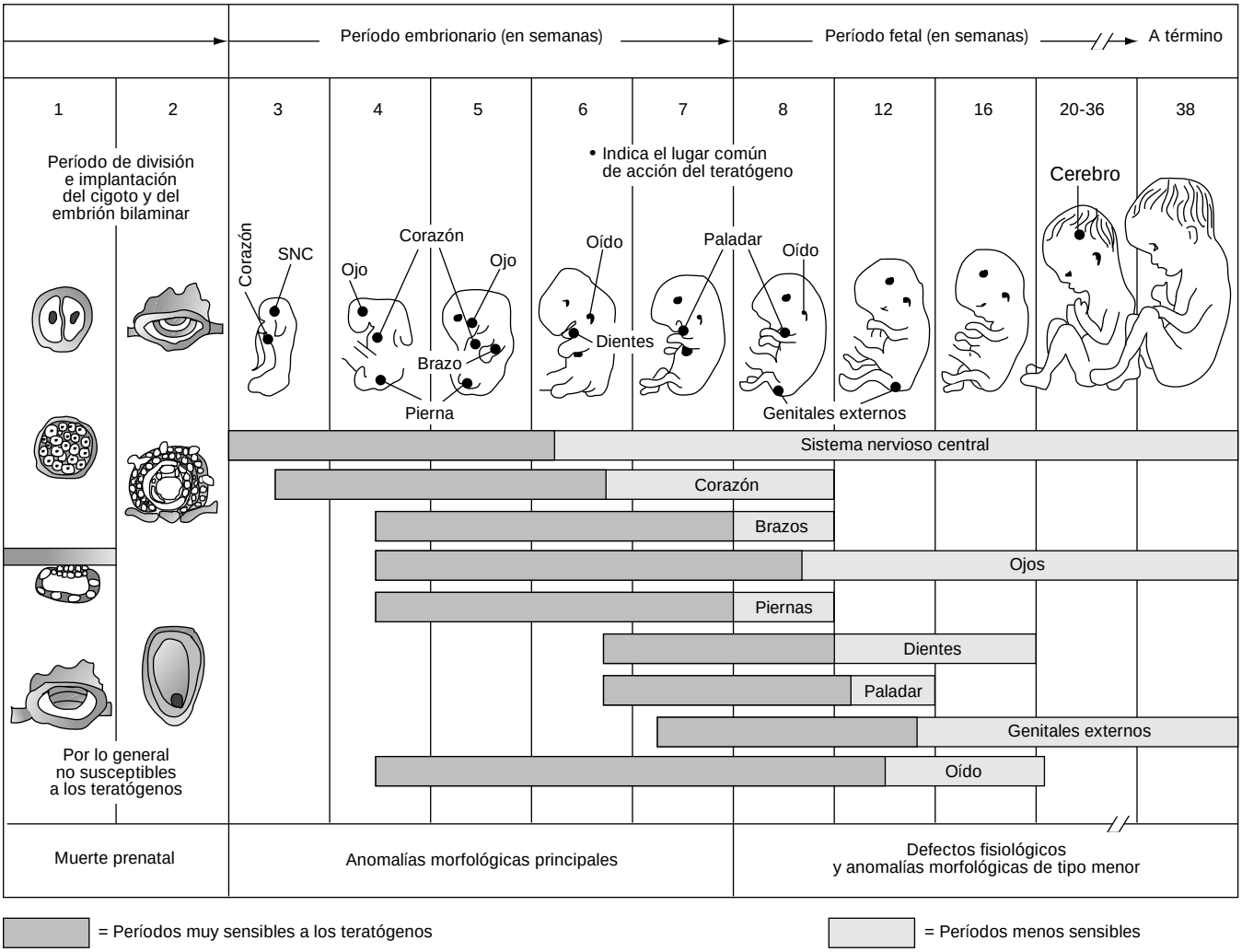


Fig. 7-2. Fases del desarrollo, consecuencias de la acción teratógena de los fármacos en cada fase y períodos de mayor sensibilidad a la acción teratógena de los fármacos.

determinan que puedan alcanzarse concentraciones más altas que en la madre.

c) Fase del desarrollo. Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase del desarrollo en la que actúen sobre el feto (fig. 7-2). La acción teratógena de los fármacos es, en general, inespecífica y afecta los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen. Algunos fármacos afectan específicamente determinados órganos o tejidos (la talidomida, las extremidades y el oído, y la aminopterina, el SNC).

d) Susceptibilidad genética. Hay diferencias cuantitativas y cualitativas en la susceptibilidad de diferentes especies a la acción teratógena de los fármacos. Por ejemplo, la talidomida o la azatioprina son teratógenas en el conejo, pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos del animal al hombre y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni el conejo, es poco probable que la produzca en el hombre, si bien los fármacos teratógenos en estas especies no siempre lo son en el hombre. Por ello, sólo los datos sobre efectos teratógenos observados en el hombre son concluyentes. Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos entre especies e individuos de una especie dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias de concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales, pero también de diferencias en la susceptibilidad genética, habitualmente poligénica. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión, o que no se den los factores permisivos, genéticos o ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

e) Características fisiológicas y patológicas de la madre. Entre las fisiológicas destacan la edad (demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional, que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos al embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumentan la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. Los déficit específicos pueden producir malformaciones. Los procesos patológicos que influyen en la teratogénesis de los fármacos pueden ser sistémicos (diabetes, hipertensión, toxemia y lupus) o afectar el útero o la placenta.

2. Efectos secundarios en el feto y el neonato

Los fármacos, además de producir malformaciones congénitas, pueden provocar reacciones adversas similares a las del adulto, que se manifestarán antes del parto

Tabla 7-2. Ejemplos de fármacos que producen efectos secundarios en el feto o el neonato (especialmente en el tercer trimestre)

Fármaco	Motivo
1. Deben evitarse	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentarias
Sulfamidas	Riesgo de *kernicterus*
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Ácido acetilsalicílico	Alteraciones de la coagulación, retraso en el cierre del *ductus* e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloroquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradicardia, congestión nasal y somnolencia
2. Deben utilizarse con precaución	
Anestésicos generales	Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión materna
Anestésicos locales	Bradicardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
Opioides	Depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenobarbital	Depresión del SNC, síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico
Benzodiazepinas	Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenitoína	Síndrome hemorrágico
β-bloqueantes	Bradicardia, hipoglucemia
β-adrenérgicos	Taquicardia y arritmias, e hipotensión materna
Sulfato magnésico	Debilidad neuromuscular y somnolencia
Tiazidas	Alteraciones electrolíticas y trombocitopenia
Diazóxido	Disminución del tono uterino e hiperglucemia
Litio	Hipotonía e hiporreflexiam, ¿bocio?
Fenotiazinas	Sedación, hipotermia y alteraciones extrapiramidales
Corticoides	¿Insuficiencia suprarrenal?

o después de éste. Además, los efectos de los fármacos sobre la madre pueden repercutir sobre el feto. En la tabla 7-2 se resumen los fármacos que pueden producir efectos secundarios en el feto o el neonato y que, por lo tanto, deben evitarse o utilizarse con precaución cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y, especialmente, antes del parto. Deben evitarse cuando el riesgo es mayor que el beneficio o hay otras opciones terapéuticas más seguras.

3. Efectos terapéuticos

Los fármacos que llegan al feto a través de la madre pueden causar también efectos terapéuticos. Se ha recomendado la administración de betametasona o dexametasona IM a la madre cuando haya riesgo de parto prematuro en fetos de 24 a 34 semanas, ya que reduce la morbilidad y la mortalidad neonatal, y aumenta la eficacia de la terapia posnatal con surfactante pulmonar. Otros ejemplos de terapia fetal son: *a)* el tratamiento de taquiarritmias fetales con diversos antiarrítmicos administrados a la madre o al feto; *b)* el tratamiento del polihidramnios con indometacina; *c)* el tratamiento de la trombocitopenia con transfusiones de plaquetas al feto y administración de corticoides e IgG a la madre, y *d)* el tratamiento de la hipoplasia adrenal congénita con dexametasona. También se ha recomendado la administración de vitamina K a la madre tratada con antiepilépticos inductores, como la fenitoína, para reducir el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido, y la administración de ácido fólico para prevenir los defectos del desarrollo del tubo neural.

B. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, su influencia sobre las características farmacocinéticas o farmacodinámicas de los fármacos no es bien conocida, ya que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto. Se ha observado una disminución de los niveles séricos de numerosos fármacos (tabla 7-3), especialmente en el tercer trimestre ya que: *a)* es frecuente que la embarazada no tome correctamente la medicación por temor a producir malformaciones congénitas y *b)* los aclaramientos renal y hepático suelen estar aumentados.

1. Cambios farmacocinéticos

Se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

1.1. Absorción

Durante el embarazo se observan una disminución del 40 % en la secreción ácida y un aumento de la secreción de moco (que elevan el pH gástrico), un alargamiento del 30-50 % en el vaciado gástrico y en el tránsito intestinal (atribuido al aumento de progesterona) y un au-

Tabla 7-3. Influencia del embarazo sobre las características farmacocinéticas de algunos fármacos

Fármaco	Nivel sérico	Volumen de distribución	Aclaramiento	Semivida
1. *Antiinfecciosos*				
Ampicilina	#	0	"	0
Cefuroxima	#	0	"	#
Moxalactam	#	?	?	?
Ceftazidima	#	?	?	?
Cefalotina	0	"	0	"
Cefacetrilo	#	?	?	#
Amikacina	#	?	?	#
Gentamicina	#	"	?	0
Clindamicina	0	?	?	#
2. *Cardiovascular*				
Metoprolol	#	"	"	0
Sotalol	#	0	"	#
Digoxina	#	?	"	?
Furosemida	#	"	"	0
3. *Benzodiazepinas*				
Diazepam	"	"	0	"
Clordiazepóxido	#	"	0	"
4. *Antiepilépticos*				
Fenitoína	#	?	"	?
Fenobarbital	#	?	"	?
Primidona	#	?	"	?
Ácido valproico	#	"	"	0
5. *Otros*				
Betametasona	?	"	"	0
Cafeína	"	0	#	"
Litio	#	?	"	?
Teofilina	?	"	0, #	"

: Disminuido; ": aumentado; 0: sin cambios; ?: desconocido.

mento del flujo sanguíneo intestinal por aumento del gasto cardíaco (aunque puede estar disminuido por estasis venosa). Sin embargo, aunque la absorción de la digoxina al parecer está aumentada y la de la clorpromazina reducida, no se han descrito alteraciones clínicamente relevantes de la absorción de los fármacos por vía oral. Más importante suele ser la influencia de los vómitos y del reflujo gastroesofágico que suele haber en el embarazo. La acción de los fármacos inhalatorios (anestésicos o β_2-adrenérgicos) está aumentada por el incremento del volumen corriente, del volumen minuto y del flujo sanguíneo pulmonar en el 30 %. La absorción intramuscular está aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco, pero en el tercer trimestre del embarazo puede estar reducida en los glúteos por estasis.

1.2. Distribución

En el último trimestre del embarazo aumentan la volemia el 50 %, el gasto cardíaco el 30 % y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, pero no el hepático. El agua total aumenta unos 8 l, de los que el 60 % corresponde al feto, la placenta y el útero, y el 40 %, a otros tejidos maternos. La unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la reducción progresiva de la albúmina en 10 g/l (fenobarbital, fenitoína y diazepam), a la disminución de la α_1-glucoproteína (bupivacaína, lidocaína y penbutolol), al aumento de inhibidores endógenos como los ácidos grasos (diazepam, fenitoína, propranolol y valproato), a la disminución de la afinidad (salicilatos) o a la variación del volumen de distribución (teofilina). Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de distribución (tabla 7-3) y reducir los niveles séricos totales, aunque la concentración de fármaco libre puede ser similar.

1.3. Excreción

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan el 50 % al final del primer trimestre, pero pueden normalizarse en el tercero. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de creatinina y de los fármacos que se excretan por el riñón, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, litio o digoxina (tabla 7-3). Los estrógenos pueden producir colestasis que, unida a cierta retención urinaria, reduce la eliminación biliar de la rifampicina.

1.4. Metabolismo

Aumenta progresivamente el metabolismo de fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y teofilina), lo que se ha atribuido a la acción inductora de la progesterona (máxima al final del tercer trimestre). Por el contrario, no varía el flujo sanguíneo hepático, ni por tanto el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción, como labetalol, petidina, midazolam o propranolol. Además, hay una disminución del metabolismo del diazepam o cafeína que se ha atribuido al aumento de estrógenos (tabla 7-3).

En general, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento tienden a reducir los niveles séricos, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis de choque mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. En las infecciones urinarias no se requiere un aumento de las dosis. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, revierten con rapidez después del parto y que, si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, ésta debe reducirse tras el parto para evitar su toxicidad.

2. Cambios farmacodinámicos

Durante el embarazo disminuye la acción de la heparina, por lo que se requieren dosis más altas. Hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, y mayor sensibilidad a la acción de la insulina.

C. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

1. Valoración del riesgo

Como regla general, durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario. Cuando lo sea, debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el be-

neficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. También es importante que la embarazada lo conozca. Un miedo irracional al efecto teratógeno de los fármacos puede llevar a la madre a no tomar la medicación y al médico a no prescribir fármacos necesarios o hacerlo a dosis insuficientes. Ambas actitudes, además de perjudicar a la madre, pueden perjudicar al feto y pueden llevar a interrupciones innecesarias de embarazos deseados como sucedió en el desastre de Chernobyl.

Atendiendo a los efectos teratógenos descritos en animales y en el hombre los fármacos se clasifican de acuerdo con la Food and Drug Administration norteamericana en 5 clases de mayor a menor seguridad en el embarazo:

Clase A. Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo en el primero ni en el tercer trimestres. Por consiguiente, deben utilizarse cuando sean necesarios.

Clase B. Estudios en animales indican que no hay riesgo, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres, o bien los estudios en animales indican riesgo, pero estudios controlados en mujeres indican que no hay riesgo en el primero ni el tercer trimestres. Por lo tanto, se utilizan cuando sean necesarios.

Clase C. Estudios en animales indican riesgo y no hay estudios controlados en mujeres, o bien no hay estudios ni en animales ni en mujeres. Sólo deben utilizarse si el beneficio supera al riesgo.

Clase D. Hay un riesgo para el feto, pero el beneficio de su utilización en la embarazada compensa el riesgo (enfermedades graves en las que no hay otro tratamiento eficaz). Sólo deben utilizarse si el beneficio supera el riesgo.

Clase X. Estudios en animales, en mujeres o en ambos demuestran un riesgo inaceptable para el feto, o bien el riesgo para el feto es mayor que el beneficio de su utilización en la embarazada, o hay otros tratamientos igualmente eficaces y más seguros. No deben utilizarse en embarazadas ni en mujeres que puedan estarlo.

Con esta clasificación hay muy pocos fármacos cuya utilización pueda considerarse segura, ya que para la mayor parte de los fármacos no hay datos suficientes para valorar su potencial teratógeno, especialmente el de los fármacos de reciente comercialización. Por ejemplo, de 750 fármacos de uso habitual sólo el 2 %, en su mayor parte vitaminas, se consideran A y el 18 % B; la mayor parte se consideran C (49 %), siendo el 22 % D y el 6 % X. En la clasificación sueca se consideran seguros también los fármacos que se utilizan ampliamente sin presentar efectos teratógenos, aunque no haya estudios controlados que lo demuestren.

En la tabla 7-1 se indican los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el primer trimestre del embarazo, por el riesgo de embriopatías; en la tabla 7-2 los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de producir efectos secundarios en el feto o el neonato, y en la tabla 7-4 se indican algunos fármacos a modo de ejemplo que deben preferirse (porque no tengan riesgo o el riesgo sea inferior al beneficio) y deben evitarse (porque tengan un elevado riesgo o haya otras opciones más adecuadas) durante el embarazo.

2. Vigilancia e identificación de los efectos teratógenos

La identificación y el control de los efectos teratógenos de los fármacos requieren la recogida de los datos necesarios para establecer una relación causal: *a)* antecedentes familiares de malformaciones, profesión y ocupación y hábitos (tabaco, alcohol y drogas); *b)* los medicamentos ingeridos durante el embarazo, prescritos o no, y el momento en que se tomaron, y *c)* las incidencias de los embarazos anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal y malformaciones). Debe calcularse con la mayor precisión la fecha de concepción para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratógeno (tabla 7-1) debe vigilarse el desarrollo del feto mediante ecografía. Finalmente, debe examinarse al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

3. Pautas generales de utilización de los fármacos en el embarazo

Hay dos aspectos básicos que deben tenerse en cuenta: *a)* el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes que la mujer embarazada advierta que lo está y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas y *b)* el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratógena de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada, por lo que debe valorarse individualmente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos. Las normas básicas para la utilización de los fármacos en la embarazada son:

a) Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad fértil en la que se instaura un tratamiento.
b) Prescribir medicamentos sólo si son necesarios.
c) Luchar contra la autoprescripción y los hábitos tóxicos.
d) No considerar inocuo ningún fármaco.
e) Valorar el binomio beneficio-riesgo.
f) Elegir los fármacos mejor conocidos y más seguros.
g) Evitar fármacos recién comercializados.
h) Utilizar las menores dosis eficaces.
i) Tener en cuenta los cambios farmacocinéticos que se producen durante el embarazo y su desaparición después del parto.
j) Tener en cuenta que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen que ser iguales a las de la madre.

Tabla 7-4. Elección de fármacos durante el embarazo

Patología	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. *Cardiovascular*			
Anticoagulación	Ácido acetilsalicílico y heparina	Anticoagulantes orales Dipiridamol	Ácido acetilsalicílico (3.er tr.) Anticonceptivos orales (1.er tr. y parto)
		Estreptocinasa	Estreptocinasa (parto)
Arritmias	Digoxina y quinidina	Procainamida Propranolol Lidocaína Verapamilo	Amiodarona
Hipertensión	Metildopa e hidralazina	β-Bloqueantes, prazosina y nifedipino	Diuréticos e inhibidores de la ECA
2. *Digestiva*			
Colitis ulcerosa	Mesalazina y sulfasalazina Corticoides	Metronidazol Codeína y loperamida	—
Diarrea	Soluciones hidroelectrolíticas Metilcelulosa	Codeína y loperamida	—
Dispepsia	Antiácidos	Cimetidina y ranitidina	—
Estreñimiento	Laxantes de masa y glicerina Lactulosa e hidróxido de magnesio	—	Laxantes estimulantes
Flatulencia	Simeticona		
Náuseas y vómitos	Doxilamina + piridoxina Difenhidramina y dimenhidrinato Meclizina y ciclizina	Clorpromazina Metoclopramida	—
Úlcera péptica	Antiácidos y sucralfato	Cimetidina y ranitidina	Misoprostol
3. *Infecciones* (v. cap. sobre antiinfecciosos)			
4. *Respiratoria*			
Asma	β-Adrenérgicos, cortocoides, cromoglicato e ipratropio (inhalado) Teofilina y corticoides	—	—
Congestión nasal	Suero salino isotónico y descongestionantes	Seudoefedrina	—
Rinitis alérgica	Corticoides y cromoglicato (tópico) Descongestionantes nasales (tópico) Difenhidramina y dimenhidrinato (tópico)	—	—
Tos	Difenhidramina Codeína	Dextrometorfano	—
5. *SNC*			
Ansiedad	Benzodiazepinas	—	—
Cefaleas			
Por tensión	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico y otros AINE	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er tr.)
Migraña	Paracetamol, codeína, morfina, petidina y dimenhidrinato	β-bloqueantes Antidepresivos tricíclicos	Ergotamínicos
Depresión	Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina	Litio	Litio (1.er tr.)
Dolor	Paracetamol Morfina, codeína y petidina	Ácido acetilsalicílico y otros AINE	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er tr.)
Epilepsia	Benzodiazepinas y etosuximida Carbamazepina o valproato + ácido fólico periconcepcional	Fenitoína y fenobarbital	Trimetadiona
Esquizofrenia	Fenotiazinas	—	—
Fiebre	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno (3.er tr.)
Insomnio	Difenihidramina, dimenhidrinato Benzodiazepinas	—	—

Tabla 7-4. *(Continuación.)*

Patología	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
Manía	Litio, clorpromazina y haloperidol	—	Litio (1.er tr.)
Neuralgia del trigémino	Carbamazepina + ácido fólico periconcepcional y antidepresivos tricíclicos	—	—
6. *Otras*			
Acné	Eritromicina y clindamicina (tópico) Peróxido de benzoato (tópico)	Eritromicina Tretinoína (tópico)	Isotretinoína
Anemia			
Ferropénica	Hierro	—	—
Por déficit de ácido fólico	Ácido fólico	—	—
Por déficit de vitamina B_{12}	Vitamina B_{12} y multivitaminas	—	—
Anemia perniciosa	Vitamina B_{12} + factor intrínseco	—	—
Anemia hemolítica	Corticoides, hierro y transfusiones	—	—
Antineoplásicos	—	Antibióticos y otros	Aminopterina e isótopos
Artritis reumatoide	Ácido acetilsalicílico y otros AINE Corticoides	Oro Azatioprina	Metotrexato, ácido acetilsalicílico y AINE (3.er tr.)
Diabetes	Insulina humana	Otras insulinas	Hipoglucemiantes orales
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo y metimazol	β-bloqueantes	Yodo radiactivo
Hipotiroidismo	Levotiroxina y liotironina	Tiroides disecado	—
Lupus eritematoso	Corticoides	Azatioprina	Metotrexato

II. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

A. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS DURANTE LA LACTANCIA

Un alto porcentaje de madres dan de mamar a sus hijos en los primeros meses de vida. Esta lactancia natural aporta un beneficio afectivo, nutritivo e inmunitario. La mayor parte de los fármacos administrados a la madre pueden pasar, en mayor o menor proporción, a la leche y, a través de ella, al lactante. Los riesgos para el niño pueden ser: *a)* efectos tóxicos de tipo dosis-dependientes, *b)* efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis y *c)* efectos desconocidos derivados del contacto prolongado con fármacos de uso no habitual en el neonato.

1. Efectos tóxicos dosis-dependientes

Los efectos tóxicos de tipo dosis-dependiente dependen de la concentración del fármaco que se alcance en los tejidos del lactante y de la toxicidad del fármaco. La concentración que alcanzan los fármacos en el neonato a través de la lactancia depende de cuatro factores: *a)* la concentración que se alcance en la madre, *b)* el paso a la leche, *c)* el acceso al lactante y *d)* su capacidad de eliminar el fármaco.

a) Concentración materna. La concentración materna depende del conjunto de factores explicados en anteriores capítulos. El paso del fármaco al neonato puede reducirse si la lactancia se produce inmediatamente antes de administrar el fármaco. Recuérdese que hay fármacos cuyos niveles disminuyen durante el embarazo, por lo que es posible que se hayan aumentado las dosis (fenitoína y fenobarbital); si estas dosis no se reducen tras el parto puede haber concentraciones maternas excesivas.

b) Paso a la leche. El paso del fármaco a la leche se produce principalmente por difusión pasiva, siendo ésta mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. Como la leche es ligeramente más ácida que el plasma, los fármacos ácidos tendrán concentraciones menores, los neutros similares, y los básicos más altas en la leche que en el plasma (fig. 7-3). La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y los lípidos de la leche. La concentración total de proteínas y la concentración de albúmina es más baja, por lo que los fármacos que se unen de forma importante a esta proteína alcanzarán concentraciones más bajas en la leche que en el plasma. Por el contrario, la concentración de las proteínas específicas de la leche (caseína, lactalbúmina y lactoglobulina) es particularmente alta en el calostro de los primeros días, disminuyendo rápidamente en 2 semanas, por lo que los fármacos que se unan a estas proteínas alcanzarán concentraciones más altas en ese período. Los lípidos de la leche son mínimos en el calostro y aumentan durante el primer mes, acompañándose de un aumento de la concentración en la leche de fármacos liposolubles, como fenitoína o diazepam. Algunos fármacos, como los yoduros, pasan a la leche mediante transporte activo alcanzando concentraciones más altas de las que cabría esperar de su liposolubilidad, unión a proteínas o grado de ionización. El paso a la leche se valora por el cociente leche/plasma, teniendo en cuenta que:

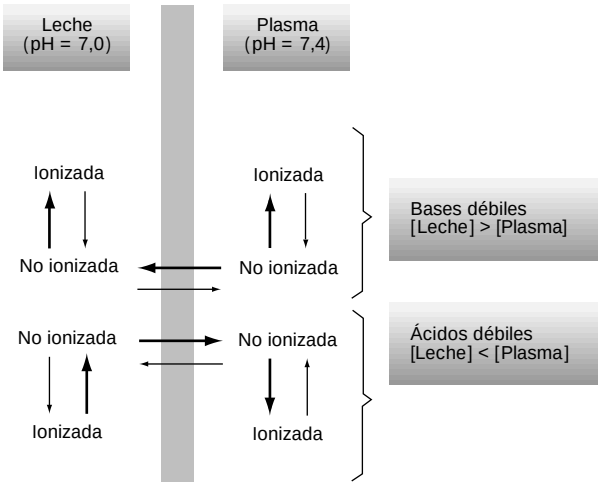


Fig. 7-3. Influencia de las diferencias de pH leche-plasma sobre el grado de ionización y sobre el paso de los fármacos del plasma a la leche. Obsérvese que mientras las bases débiles se concentran en la leche, los ácidos débiles estarán más diluidos.

α) El cociente leche/plasma debe determinarse en equilibrio.

β) Las concentraciones plasmáticas fluctúan a lo largo de un intervalo de administración y no son necesariamente paralelas a las de la leche, por lo que debe utilizarse el cociente de las áreas bajo las curvas de las concentraciones en leche y plasma.

γ) Para un mismo cociente leche/plasma, la cantidad de fármaco que pasa a la leche es tanto menor cuanto mayor es su volumen de distribución. Por ejemplo, aunque el cociente leche/plasma de la morfina sea de 2,5, sólo el 0,4 % de la dosis materna se excreta por la leche.

c) Acceso al lactante. La cantidad de fármaco que accede al neonato depende del volumen de leche que se segrega y que se ingiere, y de la biodisponibilidad del fármaco por vía oral en el lactante. La secreción de leche es inhibida por factores que reducen la secreción de prolactina (bromocriptina, dienoestrol, estradiol, estilbestrol, anticonceptivos con estrógenos y gestágenos, piridoxina y tiazidas) y de oxitocina (ansiedad, tabaco, alcohol y falta de vigor en la succión). Por el contrario, las fenotiazinas, las anfetaminas, la metildopa y la teofilina pueden aumentar la secreción de leche. La ingesta habitual de leche es de unos 150 ml/kg/día, pero puede estar reducida por fármacos que producen debilidad o sopor en el lactante. Como se comentará más adelante, la absorción oral de algunos fármacos, como fenobarbital, fenitoína o rifampicina, está reducida en el neonato.

d) Características farmacocinéticas del lactante. La mayoría de los fármacos alcanzan concentraciones en la leche notablemente inferiores a las del plasma de la madre y el porcentaje de la dosis materna que recibe el neonato suele ser inferior al 2 %. No obstante, la inmadurez del recién nacido en sus primeras semanas de vida determina que la excreción renal o metabólica de los fármacos esté muy reducida, por lo que puede producirse una acumulación mayor que en la madre y alcanzar niveles tóxicos. La acumulación es mayor en los neonatos prematuros o con enfermedad renal o cardíaca; la deshidratación produce altas concentraciones séricas de los fármacos hidrosolubles y la acidosis facilita el acceso al SNC de la aspirina o de los barbitúricos. Por el contrario, el riesgo de acumulación es tanto menor cuanto mayor es la edad del lactante.

e) Toxicidad del fármaco. Por último, hay que tener en cuenta la toxicidad del fármaco, ya que cuando su índice terapéutico es pequeño, como sucede con los citostáticos, bastan concentraciones relativamente bajas para provocar toxicidad.

2. Efectos idiosincrásicos y desconocidos

Los fármacos que llegan al niño a través de la leche pueden provocar reacciones de tipo idiosincrásico que no requieren altas concentraciones, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, anemia hemolítica por nitrofurantoína en neonatos con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) o la acumulación selectiva de yodo en el tiroides.

Los estudios sobre la toxicidad de los fármacos que llegan al lactante a través de la leche son escasos y falta información sobre la mayor parte de los fármacos. Debe tenerse una especial precaución en la utilización prolongada de hormonas, corticoides, citostáticos, fármacos inductores o inhibidores del metabolismo o psicofármacos de los que se sospeche que puedan afectar el crecimiento o el desarrollo psicomotor del niño.

B. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

1. Criterios generales

Una regla extrema sería que la mujer no tomase medicamentos durante la lactancia, y viceversa, que cuando la medicación fuese necesaria, se evitase la lactancia. Sin embargo, a las madres que necesitan tratamiento no se les debe impedir la lactancia natural si el riesgo para el niño es poco probable. Por ello debe evaluarse en cada caso el beneficio del tratamiento para la madre, el riesgo del tratamiento para el niño y el beneficio de la lactancia para el niño. Deben evitarse los fármacos innecesarios, con riesgo conocido, o los fármacos sobre los que no hay información. Hay que evitar también la automedicación (incluyendo sustancias aplicadas localmente sobre el pecho), el tabaco, el café y el alcohol. Cuando la medicación de la madre es necesaria, pueden plantearse tres situaciones:

a) Pacientes tratadas crónicamente con una medicación eficaz que van a iniciar la lactancia. Debe plantearse si hay otra medicación de igual eficacia, pero con menor riesgo para el niño, y si no es así, debe valorarse si el riesgo es menor que el beneficio de la lactancia.

b) Pacientes en las que se va a iniciar un tratamiento durante la lactancia. A igualdad de eficacia debe elegirse el tratamiento más seguro para el niño. Si no lo hay y es un tratamiento de corta duración, debe plantearse la interrupción de la lactancia durante este período, y si es de larga duración, hay que interrumpir la lactancia.

c) Aparición de un cuadro de toxicidad en el lactante atribuible a la medicación tomada por la madre. Debe plantearse si hay otra medicación igualmente eficaz con menor riesgo para el niño y si no la hay, debe interrumpirse la lactancia.

2. Valoración del riesgo

Pueden considerarse *seguros, y* por tanto compatibles con la lactancia, los fármacos que se administran a la madre por vía tópica u oral y no se absorben (nistatina y antiácidos), los fármacos que no pasan a la leche (heparina, insulina y warfarina) o pasan en cantidades mínimas (cefalosporinas, cloroquina, digoxina, hidralazina, metildopa, propranolol y verapamilo), los que no se absorben por vía oral en el lactante (aminoglucósidos, adrenalina y noradrenalina) y los que, ampliamente utilizados durante la lactancia, no han originado reacciones adversas, a pesar de alcanzar concentraciones detectables en el niño (ácido fólico, anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos en tratamientos cortos, antitusígenos en dosis únicas, hormonas tiroideas, macrólidos, metoclopramida, nitrofurantoína excepto si hay déficit de G-6-PD, paracetamol en tratamientos cortos, ácido acetilsalicílico en tratamientos cortos y a dosis bajas, benzodiazepinas en tratamiento discontinuo, penicilinas, vitamina A o D a dosis bajas o vitamina C).

Deben utilizarse con *precaución,* es decir, valorando si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el niño, los fármacos para los que no hay suficiente información (más del 50 % de los fármacos) o los que alcanzan altas concentraciones aunque no se hayan descrito efectos adversos (amiodarona, β-bloqueantes excepto propranolol, clortalidona, etosuximida e isoniazida).

Finalmente, están *contraindicados* —es decir, debe suspenderse la medicación o la lactancia— los fármacos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante, aquellos cuyo uso en el neonato está contraindicado o que no se utilizan habitualmente en el lactante, los que pueden provocar anemia hemolítica cuando hay déficit de G-6-PD (v. cap. 9) y los que inhiben la secreción

Tabla 7-5. Fármacos que deben evitarse durante la lactancia

Fármaco	Motivo	Fármaco	Motivo
Ácido nalidíxico	Anemia hemolítica	Fenobarbital (inicio de tratamiento)	Somnolencia
Alcohol (altas dosis o crónico)	Somnolencia, retraso del crecimiento	Depresión del SNC	Riesgo de diarrea
Alergenos (desensibilización)	Riesgo de hipersensibilidad	Fenobarbital (tratamiento crónico)	Convulsiones
Ampicilina	Diarrea	Fenolftaleína	Diarrea
Antidiabéticos orales	Riesgo de hipoglucemia	Indometacina[a]	Cianosis, hipotonía e hipotermia
Antineoplásicos[a]	Riesgo de mielosupresión	Laxantes	Sedación y alteraciones digestivas
Antitiroideos de síntesis[a]	Riesgo de hipotiroidismo	Litio	Riesgo de depresión del SNC
Atropina y atropina + difenoxilato	Riesgo de intoxicación	Meprobamato	Sabor amargo, diarrea y riesgo de carcinogenicidad
Ciproterona	Actividad androgénica	Metadona	Riesgo de anemia hemolítica si hay déficit de G-6-PD
Clindamicina	Diarreas sanguinolentas	Metronidazol	Inhibición de glucosa-transferasa y riesgo de *kernicterus*
Cloranfenicol y derivados[a]	Vómitos, riesgo de síndrome del niño gris	Nitrofurantoína	Síndrome de abstinencia
Clorpromazina	Somnolencia	Novobiocina	Nefritis y hepatitis
Clortalidona	Riesgo de acumulación		Acidosis
Colchicina	Riesgo de intoxicación	Opiáceos	*Kernicterus*
Dapsona	Anemia hemolítica	Oro[a]	Taquicardia, insomnio, diarrea y vómitos
Diazepam	Somnolencia	Salicilatos (altas dosis)	Irritabilidad
Elementos radiactivos[a]	Riesgo de toxicidad	Sulfisoxazol	Coloración de los dientes e hipocalcemia
Ergotamínicos[a]	Vómitos, diarrea, alteraciones hemodinámica y convulsiones	Tabaco (altas dosis)	Riesgo de hipercalcemia
Fenilbutazona	Riesgo de alteraciones hematológicas	Teofilina	Hipotiroidismo
Fenindiona[a]	Síndrome hemorrágico	Tetraciclinas	
Fenitoína (con fenobarbital)	Metahemoglobinemia	Vitamina D	
		Yodo y yoduros[a]	

Debe evitarse su utilización durante la lactancia o interrumpirse la lactancia porque han producido efectos secundarios y hay otros fármacos mejor tolerados o hay un riesgo potencial inaceptable.

[a] Riesgo particularmente elevado. Además deben evitarse los fármacos que suprimen la lactancia.

Tabla 7-6. Utilización de los fármacos en la lactancia

Grupo terapéutico	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. Cardiovascular			
Digitálicos	Digoxina[1]	—	Digitoxina
β-Bloqueantes	Propranolol[1]	Oxprenolol[1]	Acebutolol[2]
	Metoprolol[1]		Atenolol[3]
			Nadolol[2]
			Sotalol[3]
Antihipertensivos	Metildopa[1]	Inhibidores de la ECA[1]	Clonidina
	Hidralazina[1]	Antagonistas del calcio[1]	
	Labetalol[1]	Diazóxido	
Diuréticos	—	Furosemida	Clortalidona
		Tiazidas[1]	
Anticoagulantes	Heparina	Warfarina[2]	Fenindiona
		Acenocumarina	
Antiarrítmicos	Lidocaína	Quinidina	Amiodarona
	Flecainida	Disopiramida	
		Procainamida	
2. Digestivo			
Antiulcerosos	Sales de Al y Mg	Ranitidina[2]	Cimetidina[3]
	Sucralfato	Famotidina[1]	
	Subcitrato de bismuto		
Antieméticos	Metoclopramida[2]	—	Ciclicina
	Domperidona[1]		
Antidiarreicos	Caolín	Loperamida	Atropina + difenoxilato
	Codeína		
Laxantes	De masa	—	—
	Bisacodilo		
3. Respiratorio			
Broncodilatadores	β_2-inhalatorios[1]	Teofilina[3]	—
Antiasmásticos	Corticoides inhalados	—	—
	Prednisolona		
	Cromoglicato		
Antihistamínicos	Clorfeniramina	Clemastina	—
	Prometazina		
Antitusígenos	Codeína (corto)	—	—
	Folcodina (corto)		
	Noscapina[1]		
Expectorantes	—	—	Yoduros
4. SNC			
Sedantes	Benzodiazepinas[1] (tratamiento corto)	—	Barbitúricos
			Meprobamato
Antidepresivos	—	Amitriptilina[1]	Litio[1]
		Imipramina[1]	Inhibidores de la MAO
Antipsicóticos	—		Fluoxetina[2]
		Clorpromazina[1, 2]	—
		Haloperidol[1]	
Antiepilépticos	Carbamazepina[2]	Fenitoína[2]	Etosuximida[3]
	Valproato[1]	Fenobarbital[3]	
		Primidona[1]	
5. Antiinfecciosos (v. cap. sobre antiinfecciosos)			

Tabla 7-6. *(Continuación.)*

Grupo terapéutico	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
6. Otros			
Analgésicos	Paracetamol[2]	—	—
Opioides	Codeína (1 dosis)	Morfina (1 dosis)	Morfina
	Petidina (1 dosis)		Metadona[1]
	Dextropropoxifeno[1]		Heroína
Antiinflamatorios	Ácido acetilsalicílico (dosis bajas)	Ketoprofeno	Fenilbutazona
	Ibuprofeno[1]	Metamizol	Indometacina[1]
	Ketorolaco[1]	Naproxeno[1]	Ácido mefenámico
	Flurbiprofeno[1]	Sulindaco	Colchicina
	Diclofenaco	Piroxicam[2]	
Anestésicos locales		Sulfasalazina	
	Lidocaína	—	—
Antineoplásicos	Bupivacaína[1]		
e inmunosupresores	—	Azatioprina[1]	Antineoplásicos
			Isótopos radiactivos
Antidiabéticos			Ciclosporina
Tiroides	Insulina	—	Sulfonilureas
	Tiroxina[2]	Propiltiouracilo[1]	Carbimazol[3]
			Metimazol[2]
Vitaminas			Yodo
	Vitamina A (dosis bajas)	—	—
	Vitamina D (dosis bajas)		
	Complejo B		
	Ácido ascórbico		
Hierro	Ácido fólico		
	Sulfato ferroso	—	—

[1] Concentración en el recién nacido de 34 a 44 semanas inferior al 10 % de la madre; [2] Entre el 10 y el 50 %; [3] Superior al 50 %. Estas concentraciones pueden ser mayores en el prematuro de menos de 34 semanas y menores en el niño mayor de 44 semanas. (De Begg et al., 1997.)

de leche. En la tabla 7-5 se indican los fármacos que han producido efectos secundarios en el niño durante la lactancia o tienen un riesgo potencial alto y en la tabla 7-6 se resumen los fármacos que se pueden utilizar sin riesgo durante la lactancia, aquellos en los que debe valorarse si el beneficio de la lactancia compensa el riesgo y los que hay que evitar.

III. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL NIÑO

En los apartados anteriores se ha descrito cómo la medicación administrada a la madre durante el embarazo o la lactancia puede llegar hasta el feto o el neonato y producir efectos indeseables, pero el niño tiene también enfermedades que requieren tratamiento farmacológico. Desde una perspectiva psicológica, médica o farmacológica, no se puede considerar que el niño es un adulto pequeño. Esta fase del desarrollo tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares y rápidamente cambiantes que requieren pautas terapéuticas especiales.

Habitualmente, la administración de los medicamentos en el niño se basa en estudios realizados en adultos que son extrapolados y adaptados al menor peso del niño. Los ensayos clínicos, que tanto han ayudado al establecimiento de pautas eficaces y seguras en el adulto, son escasos en el niño hasta el punto de considerarlo un «huérfano terapéutico». La eficacia y la seguridad de un fármaco deben verificarse primero en el adulto, pero su empleo en el niño debería motivar un estudio específico en éste, especialmente en el caso de los fármacos con un índice terapéutico pequeño que requieren una dosificación precisa. Estos estudios habrían evitado algunos desastres terapéuticos como el *kernicterus* por sulfamidas o el síndrome del niño gris por cloranfenicol.

A. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DEL NIÑO A LOS FÁRMACOS

En el feto, los fármacos se encuentran en equilibrio con la madre a través de la placenta que, actuando como un órgano de excreción para el feto, compensa su inmadurez hepática y renal. Tras el nacimiento se pone de manifiesto esta inmadurez, tanto más cuanto más prematuro sea el neonato, con un elevado riesgo de que los fármacos se acumulen y produzcan efectos tóxicos. De forma muy rápida en el recién nacido a término y más lenta-

mente en el prematuro se produce la maduración de los mecanismos de excreción renal y hepática. En el niño de un año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que podía provocar altos niveles y toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño. Finalmente, los parámetros farmacocinéticos evolucionan hasta alcanzar los valores del adulto.

1. Factores farmacocinéticos

1.1. Absorción

La *absorción oral* depende del pH gástrico, la motilidad intestinal y el primer paso hepático. En el neonato, el pH gástrico está elevado (especialmente en el prematuro) alcanzando los valores del adulto a los 3 años. El vaciamiento gástrico está alargado y alcanza los valores del adulto a los 6 meses. En las primeras 2 semanas de vida está reducida la absorción oral de fenobarbital, fenitoína y rifampicina, se absorben bien la carbamazepina, la digoxina y el diazepam, y en mayor cantidad la ampicilina, la amoxicilina, la nafcilina y la flucloxacilina. En el lactante y el niño, la absorción es similar a la del adulto, excepto la de algunos fármacos, como el propranolol y el dextropropoxifeno, que puede estar reducida debido a un mayor primer paso hepático.

La *absorción intramuscular* puede estar reducida las primeras 2 semanas de vida debido a un menor flujo sanguíneo, sobre todo en el prematuro y si existe edema o alteraciones cardiovasculares. No deberían administrarse por vía intramuscular la digoxina, la fenitoína ni el diazepam. La *absorción percutánea* se halla aumentada en el lactante, especialmente cuando la piel está edematosa o quemada, habiéndose descrito efectos secundarios por corticoides tópicos, ácido bórico, metahemoglobinemia por sulfamidas tópicas, sordera permanente por aminoglucósidos + polimixina, anemia hemolítica por naftaleno en niños con déficit de G-6-PD y neurotoxicidad por hexaclorofeno.

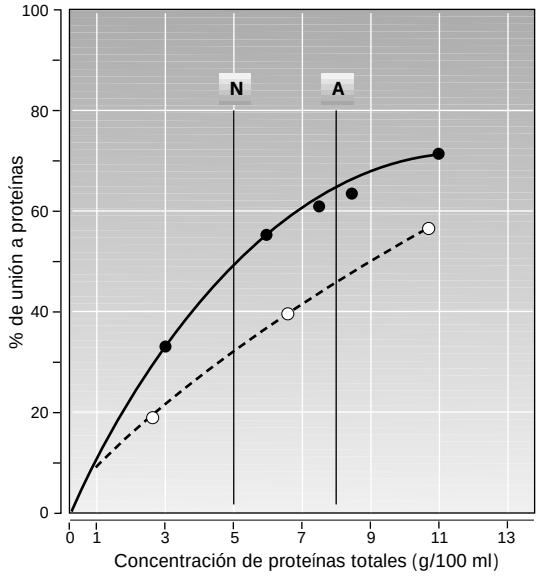


Fig. 7-4. Unión a proteínas de cloranfenicol en el plasma de cordón umbilical de recién nacido (---) y del adulto (—). N: concentración de proteínas en el plasma del cordón; A: concentración de proteínas en el plasma del adulto. Puede verse que la unión del cloranfenicol a las proteínas en el recién nacido es menor que en el adulto, en parte porque la concentración de proteínas es más baja, pero también porque estas proteínas tienen menos capacidad de fijar al cloranfenicol.

1.2. Distribución

El volumen de distribución depende del agua, la grasa y la unión a proteínas. La *proporción de agua* es más alta en el neonato prematuro (85 %) y a término (75 %) que en el adulto (65 %), por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas (sulfamidas, penicilinas y aminoglucósidos) tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro. Los edemas reducirán los niveles de estos fármacos y la deshidratación los aumentará. Por el contrario, la *proporción de grasa* es más baja en el recién nacido prematuro (3 %) o a término (12 %) que en el niño de un año (30 %) o en el adulto (18 %).

La *fracción libre* de los fármacos en el neonato es mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina (ampicilina, penicilina, cloxacilina, diazepam y flucloxacilina), de α_1-glucoproteína (alprenolol y lidocaína), aumento de ácidos grasos (diazepam) o disminución de la afinidad (salicilatos). La menor unión a proteínas se acentúa si existe hiperbilirrubinemia, aumento de ácidos grasos o interacciones con otros fármacos (fig. 7-4). En la práctica hay que tener precaución con el uso de fenitoína y diazepam.

A su vez, algunos fármacos ácidos utilizados en el recién nacido, como ácido fusídico, cefalosporinas (cefoperazona y moxalactam), contrastes yodados, penicilinas (cloxacilina y flucloxacilina), salicilatos, sulfasalazina o sulfisoxazol, pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina con riesgo de *kernicterus.*

A partir del año de vida, la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrótico, alteraciones hepáticas o malnutrición. La unión a proteínas de los salicilatos se satura a altas concentraciones, facilitando su penetración en el SNC.

La *permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)* es mayor en el neonato, observándose un mayor efecto de ansiolíticos y opioides (que deberían evitarse), anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Estos efectos son mayores si hay acidosis, hipoxia e hipotermia. Está aumentada la permeabilidad de la BHE para el cloranfenicol y el cotrimoxazol y —en presencia de meningitis— para las penicilinas, las cefalosporinas, la rifampicina y la vancomicina. Sin embargo, en las meningitis no deberían emplearse los aminoglucósidos sistémicos (no acceden al SNC) ni los corticoides (no son útiles y disminuyen la permeabilidad de la BHE).

1.3. Excreción renal

La maduración de la función renal está relacionada con la edad posconcepcional, es decir, la suma de las edades gestacional y posnatal. La función glomerular alcanza los valores del adulto a los 3-6 meses y la secreción tubular, un poco más tarde. En los niños a término se observa un importante acortamiento de la semivida en la primera semana de vida, mientras que en los prematuros la maduración de estos procesos se retrasará tanto más cuanto más inmaduro sea el neonato (fig. 7-5). Aunque están afectados todos los fármacos con excreción renal, el riesgo es mayor para los que presentan un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, vancomicina, digoxina y cloranfenicol (cuyo metabolismo también está reducido).

1.4. Metabolismo

La maduración no es igual para todos los procesos metabólicos. El neonato a término tiene una capacidad de sulfatación similar a la del adulto en el momento del nacimiento, de acetilación a los 20 días, de glucuronidación a los 2 meses (fig. 7-6). La maduración metabólica se retrasará tanto más cuanto más prematuro sea el neonato. La dificul-

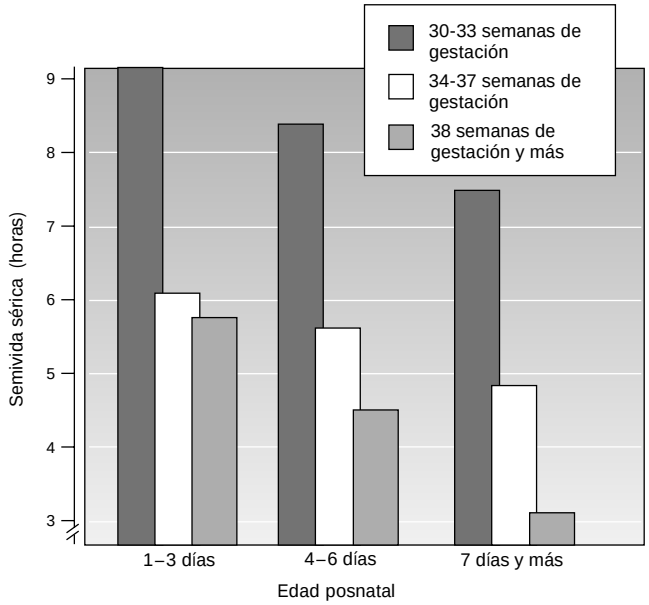


Fig. 7-5. Evolución de la semivida de la kanamicina con la edad en niños con diferente edad gestacional. Obsérvese la notable diferencia entre el prematuro (33 semanas) y el niño a término, así como la mayor lentitud con que mejora la eliminación renal de la kanamicina en el prematuro respecto al niño a término.

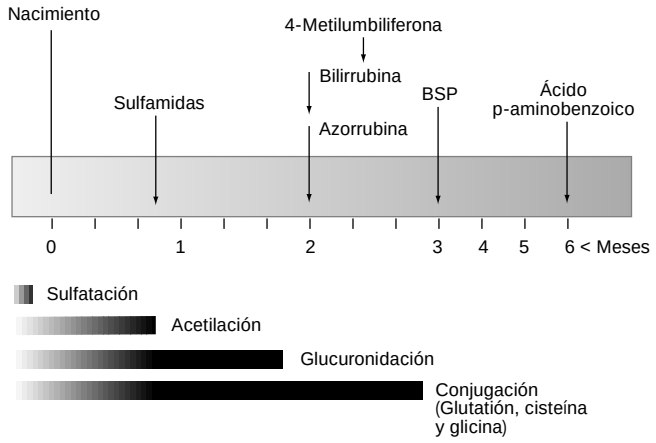


Fig. 7-6. Secuencia de maduración de diferentes funciones metabólicas hepáticas y sustancias utilizadas como test para evaluar estas funciones.

tad en eliminar los fármacos dependerá de las vías que utilice. El cloranfenicol se acumula en el recién nacido porque no puede glucuronizarse; el diazepam puede desmetilarse, pero no hidrolizarse ni conjugarse; la oxidación de fenobarbital, fenitoína o teofilina está reducida, pero puede ser normal si se han administrado fármacos inductores durante el embarazo.

Finalizada la maduración metabólica, el niño puede tener una capacidad metabólica mayor que el adulto ya que el volumen del hígado en proporción al peso del niño de un año es el doble que en el niño de 14 años. Esta mayor capacidad metabólica del niño se observa con fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática (antiepilépticos, diazepam y teofilina) o del flujo sanguíneo hepático (propranolol y dextropropoxifeno).

2. Factores farmacodinámicos

En los niños con déficit de G-6-PD, la administración de diversos fármacos, incluso en pequeñas cantidades a través de la leche, puede producir una anemia hemolítica muy grave en el neonato por el riesgo de hiperbilirrubinemia y *kernicterus.* En el niño de 3-10 años es más frecuente la hipertermia maligna por anestésicos generales (33 % de los casos). Hay mayor sensibilidad a la acción de los parasimpaticomiméticos (lactante y niño), a los bloqueantes de la placa motriz despolarizantes (neonato prematuro) y a los efectos extrapiramidales de las benzamidas. Por el contrario, tienen menor sensibilidad a la acción de la adrenalina (neonato) y de la digoxina. El fenobarbital o los antihistamínicos suelen producir excitación paradójica en el niño.

B. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL NIÑO

1. Elección del fármaco

En primer lugar debe plantearse si el medicamento es necesario. Casi el 70 % de los fármacos utilizados en la infancia se administran para procesos banales y autolimitantes o para síntomas en los que no está claro el beneficio del tratamiento farmacológico. Así, por ejemplo, se administran incorrectamente:

a) Antiinfecciosos para infecciones respiratorias habitualmente víricas.
b) Descongestionantes nasales que producen más efectos secundarios que beneficios.
c) Astringentes en diarreas que curarían antes sin ellos.
d) Antieméticos por vía oral que son expulsados o provocan vómito.
e) Antitérmicos inadecuados o en asociación para fiebres que no los requieren.
f) Antidepresivos tricíclicos para la enuresis nocturna, responsables del 75 % de las muertes por intoxicaciones medicamentosas en niños.
g) Sedación de niños insomnes o hiperactivos con fármacos que producen excitación paradójica.
h) Utilización de espasmolíticos cuando hay dolor abdominal.
i) Fármacos para aumentar el apetito.
j) Inmunoglobulinas profilácticas en niños pequeños con infecciones respiratorias frecuentes.

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, debe elegirse un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos realizados en niños. Los datos sobre la utilización en el niño son escasos, incluso de fármacos de uso frecuente como salicilatos, paracetamol, antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas. Debe prestarse especial atención a la posibilidad de interferencias en el crecimiento (corticoides y citotóxicos), la dentición (tetraciclinas) y el desarrollo psicomotor (fenobarbital).

2. Diseño de la pauta de administración

La vía oral es de elección. Los niños mayores de 4 años son capaces de tragar tabletas pequeñas que, si es necesario, pueden trocearse y mezclarse con los alimentos o disolver en alguna bebida. Las cápsulas pueden abrirse y mezclar el contenido con los alimentos. No deben fraccionarse o masticarse los preparados con cubierta entérica o los de liberación lenta (teofilinas). En algunas ocasiones es difícil fraccionar el preparado para administrar la dosis correcta (fenitoína). Las soluciones son más fáciles de dosificar en gotas o mililitros, pero pueden tener edulcorantes (con riesgo de caries o intolerancia a la lactosa) o tartracina (con riesgo de hipersensibilidad).

La vía rectal debe evitarse, excepto para la administración de clonazepam o diazepam en solución rectal para tratar una convulsión o de supositorios de un antiemético o de paracetamol cuando la vía oral no es posible. La vía inhalatoria es importante para la administración de β_2-adrenérgicos, corticoides, cromoglicato o anticolinérgicos en niños asmáticos. Los niños menores de 4 años utilizan mal los inhaladores a pesar de los dispositivos expansores y es preferible administrarlos mediante nebulizadores equipados con mascarilla o pieza bucal. La vía intramuscular está poco indicada porque es dolorosa (hidrocortisona y eritromicina), la absorción es imprevisible (cloranfenicol y fenitoína) o no ofrece ventajas sobre la vía oral (digoxina). Cuando sea necesaria (antieméticos, algunos anticonvulsivantes o penicilinas de liberación retardada), debe tenerse en cuenta que la administración en la zona glútea es con frecuencia subcutánea en lugar de intramuscular, por lo que se prefiere la administración en el cuádriceps.

En el neonato, el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles es mayor, por lo que las concentraciones tras dosis únicas serán más bajas y se necesitarán dosis de carga más altas. Por el contrario, tanto el aclaramiento renal como el hepático están reducidos por lo que se requieren dosis de mantenimiento más bajas, tanto más cuanto menor sea su edad gestacional y posnatal. Estas dosis deben ir adaptándose al ritmo de maduración, lo que, a veces, implica cambios sustanciales de dosis en las primeras semanas de vida. En los fármacos con bajo índice terapéutico, como cloranfenicol, aminoglucósidos, vancomicina, digoxina, teofilina, fenobarbital o fenitoína, es conveniente monitorizar los niveles séricos. Debe tenerse en cuenta que la unión a proteínas está reducida por lo que, en el caso de la fenitoína, sería conveniente determinar las concentraciones libres.

En el niño, la dosis de choque es similar a la del adulto. El aclaramiento renal a partir de los 6 meses es equivalente al del adulto, por lo que las dosis/kg de mantenimiento son similares, con excepciones como la digoxina, en la que se requieren dosis más altas. El aclaramiento hepático de algunos fármacos, como antiepilépticos o teofilina, es más alto en el niño de 1-2 años que en el adulto, por lo que se necesitan dosis/kg de mantenimiento más altas. Las dosis pueden variar con enfermedad renal, hepática o cardiovascular.

La semivida, que condiciona el tiempo que tarda en observarse el efecto y el número de tomas, depende directamente del volumen de distribución e inversamente del aclaramiento. En el neonato, el volumen de distribución suele estar aumentado y el aclaramiento reducido, por lo que la semivida está muy alargada. En el niño, el volumen de distribución se asemeja más al del adulto y el aclaramiento puede ser mayor, por lo que la semivida es más corta y puede ser necesario mayor número de tomas (p. ej., en el adulto no fumador pueden utilizarse 2-3 tomas de teofilina de absorción rápida, mientras que en el niño se requieren 3-4 tomas por día). Más de 2 tomas reducen el cumplimiento terapéutico, por lo que, siempre que sea posible, deben utilizarse preparados de liberación lenta. Alrededor del 50 % de los niños no toman correctamente la medicación prescrita, por lo que es conveniente diseñar un tratamiento que favorezca el cumplimiento terapéutico (v. cap. 11).

3. Riesgo de intoxicación

El niño está particularmente expuesto a las intoxicaciones medicamentosas. La causa más frecuente de intoxicaciones (más del 30 %) la constituyen los medicamentos, seguidos de productos del hogar (° 25 %), alimentos, tabaco y licores (° 12 %) y productos químicos (° 5 %). Las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, aspirina, benzodiazepinas, cardiotóxicos y simpaticomiméticos. Las intoxicaciones por medicamentos son 3,5 veces más frecuentes en los niños menores de 15 años (especialmente en los de 2-3 años) que en los mayores de 15 años. Estas intoxicaciones pueden deberse a:

a) Ingesta accidental de fármacos en los niños pequeños que comienzan a explorar su entorno y tienen acceso a su medicación (salicilatos, antidepresivos) o a la utilizada por sus familiares.

b) Intoxicaciones en el curso de un tratamiento derivadas del desconocimiento de la farmacología clínica de los fármacos en el niño *(kernicterus* por sulfamidas, síndrome del niño gris por cloranfenicol e intoxicaciones por teofilina) o de errores o dificultad en la dosificación.

c) Intentos suicidas, más frecuentes en la adolescencia (salicilatos, paracetamol, benzodiazepinas y barbitúricos).

Para reducir el riesgo de estas intoxicaciones deben adoptarse algunas precauciones:

a) Evitar los medicamentos que han demostrado ser peligrosos en el niño (tetraciclinas y cloranfenicol).

b) Evitar los medicamentos innecesarios.

c) Elegir medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.

d) Diseñar un tratamiento adecuado en cuanto a dosis y forma de administración teniendo en cuenta que el niño no es un adulto de poco peso, especialmente en el neonato.

e) Controlar el tratamiento, si es necesario mediante la monitorización de los niveles séricos, de fármacos como aminoglucósidos, antiepilépticos, antineoplásicos, corticoides, digoxina o teofilina.

f) Diseñar un tratamiento lo más simple posible, dar instrucciones claras y controlar el cumplimiento terapéutico y la retirada de la medicación.

g) Utilizar envases que resulten difíciles de abrir por el niño.

h) Guardar los medicamentos que utiliza el niño o sus familiares en un botiquín fuera del alcance de los niños y cerrado con llave.

i) No guardar en el hogar los medicamentos que sobran, ya que, además de favorecer la automedicación, pueden caducar y ser ineficaces o incluso perjudiciales.

j) Evitar la automedicación.

k) Evitar los juegos infantiles con «medicinas».

IV. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

A. FACTORES QUE ALTERAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

Los avances terapéuticos han permitido que la esperanza de vida de la población aumente y que sea cada vez más elevado el porcentaje de personas mayores. En España, el porcentaje de personas mayores de 65 años era del 13,8 % en 1991, del 15,3 % en 1996 y se espera que sea del 16,5 % en el año 2000. En otros países desarrollados se estima que los mayores de 65 años pasen a ser más del 20 % en el año 2030. Asimismo, se observa un aumento del porcentaje de ancianos mayores de 75 y de 85 años, edades en que los problemas de utilización de los medicamentos se incrementan notablemente.

El anciano tiene más enfermedades crónicas y toma más fármacos que los más jóvenes. De hecho, los mayores de 65 años ocupan la tercera parte de las camas hospitalarias, representan las tres cuartas partes de las consultas ambulatorias y consumen el 30 % de los medicamentos. El 85 % de los mayores de 65 años toma algún medicamento (como media 3-4). Este mayor consumo de medicamentos se debe más a prescripción facultativa para múltiples patologías, que a un aumento de la automedicación.

En el anciano son también más frecuentes y graves los problemas terapéuticos por ineficacia o toxicidad. El 20 % de las personas mayores de 70 años tienen problemas medicamentosos que requieren hospitalización y más de la mitad de los ingresos por problemas medicamentosos se producen en mayores de 60 años. La ineficacia se debe principalmente a incumplimiento (debido a la dificultad que puede tener el anciano para comprender y recordar las instrucciones) y en algunos casos a interacciones que reducen la acción de los fármacos. Las reacciones adversas a medicamentos son 2-5 veces más frecuentes en el anciano, tanto más cuanto mayores sean su edad (en particular los mayores de 80 años), la gravedad de su enfermedad y el número de fármacos que tome. La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano se atribuye a la utilización de un alto número de medicamentos que provocan interacciones y favorecen el incumplimiento, a la que se añaden cambios farmacocinéticos que tienden a aumentar los niveles séricos y una menor capacidad de compensación de los efectos farmacológicos.

1. Factores farmacocinéticos

En el anciano se producen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad (fig. 7-7) y que afectan la absorción, la distribución y, en particular, la eliminación de numerosos fármacos. No obstante, la relevancia clínica de los cambios farmacocinéticos debidos a la edad es menor que la de las alteraciones farmacocinéticas causadas por procesos patológicos e interacciones con otros fármacos coadministrados.

1.1. Absorción

En el anciano hay aumento del pH gástrico, retraso del vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal,

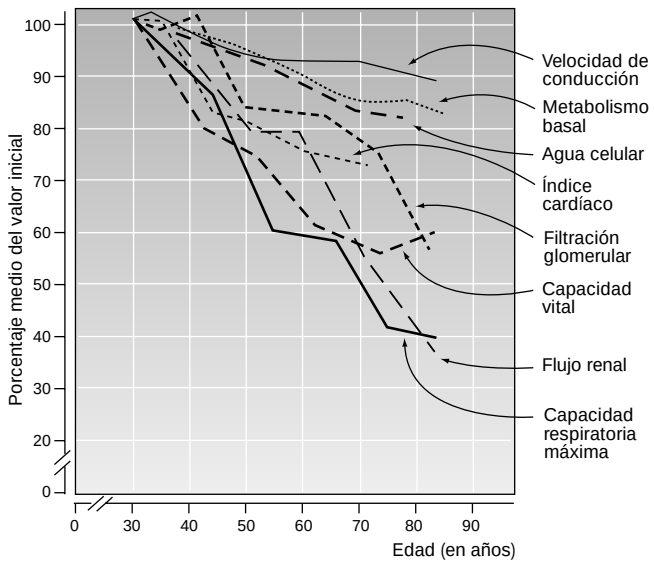


Fig. 7-7. Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad.

que sugieren la posibilidad de alteraciones en la absorción de los fármacos, y se ha descrito una disminución de la absorción activa de hierro, calcio y vitaminas. Sin embargo, aunque es menor la velocidad de absorción de clordiazepóxido, nitrazepam o digoxina, no se han descrito alteraciones en la cantidad absorbida de ningún fármaco que repercutan en sus efectos. Por el contrario, las alteraciones patológicas (estenosis pilórica, pancreatitis, enteritis y síndromes de malabsorción), quirúrgicas (gastrectomía) y yatrogénicas (colestiramina y antiácidos) pueden reducir de forma importante la absorción de los fármacos. Además, está aumentada la absorción de fármacos como el propranolol por disminución de su primer paso hepático.

1.2. Distribución

El agua total y la masa muscular disminuyen con la edad, mientras que la proporción de grasa aumenta. Aunque cabe esperar que los fármacos hidrosolubles alcancen mayores concentraciones (etanol y paracetamol), y los liposolubles menores concentraciones, pero más duraderas (benzodiazepinas, lidocaína o barbitúricos), las repercusiones de estos cambios son poco importantes en la práctica clínica. La concentración total de proteínas plasmáticas no cambia en el anciano, pero la concentración de albúmina y su afinidad por los fármacos disminuyen, por lo que está reducida la unión a proteínas de fenitoína, fenilbutazona, carbenoxolona, tolbutamida y warfarina. Por el contrario, la α_1-glucoproteína aumenta con enfermedades crónicas, por lo que la unión a proteínas de los antidepresivos, los antipsicóticos y los β-bloqueantes puede estar incrementada. Estas alteraciones repercuten con frecuencia en la interpretación del nivel total (cuyos cambios pueden no reflejar los cambios en la concentración libre), en la eliminación y en los efectos de los fármacos, pero su significado clínico en el anciano no está establecido.

1.3. Excreción renal

El número de glomérulos, el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular disminuyen con la edad, habiéndose descrito una reducción del filtrado glomerular del 35 % entre los 20 y los 90 años. Además, la excreción renal de los fármacos se encuentra notablemente reducida si existe deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, nefropatías y pielonefritis. Por lo tanto, debe vigilarse el tratamiento con fármacos que se eliminan por el riñón y tienen un índice terapéutico pequeño (amantadina, aminoglucósidos, cimetidina, digoxina, hipoglucemiantes orales, litio o procainamida). La creatinina sérica puede ser engañosa (aumenta menos de lo esperado ya que está reducida su formación por disminución de la masa muscular), por lo que la estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica debe corregirse en función de la edad (v. cap. 8).

1.4. Metabolismo

La masa y el flujo sanguíneo hepático están reducidos en relación con el peso en el anciano, por lo que disminuyen el metabolismo oxidativo (clordiazepóxido, diazepam, paracetamol, procainamida, quinidina, salicilatos, teofilina y warfarina) y el de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático (lidocaína y propranolol). Entre las benzodiazepinas está muy reducida la eliminación de clordiazepóxido, diazepam, clorazepam o prazepam que se metabolizan a desmetildiazepam, pero se halla menos afectado el metabolismo de oxazepam, lorazepam y temazepam, que se eliminan mediante conjugación. Tampoco está afectado el metabolismo del alcohol (deshidrogenación) y el de la isoniazida (acetilación). En cualquier caso, la influencia de factores genéticos, de enfermedad cardíaca o hepática y de interacciones con fármacos inhibidores del metabolismo suele ser mayor que la influencia de la edad. La influencia del tabaco parece que es menor en el anciano, mientras que la acción inhibidora de la cimetidina es más acusada.

2. Factores farmacodinámicos

La involución funcional, unida a múltiples patologías, altera la sensibilidad del anciano a los fármacos y la respuesta compensadora a su acción.

Está reducida la sensibilidad a los β-bloqueantes y aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y a los efectos sobre el SNC de numerosos fármacos (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, cimetidina, fenotiazinas o levodopa). La administración de suero fisiológico produce con mayor frecuencia sobrecarga cardíaca o renal; también están aumentadas las consecuencias de la depleción de volumen producida por restricción de sodio o diuréticos, debido a la disminución de la secreción de renina. La hipotensión postural es frecuente en el anciano, a causa de la disminución de la respuesta a los barorreceptores y de la respuesta vasomotora y del aumento de capacitancia venosa. Esta hipotensión postural es acentuada o provocada por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y levodopa), vasos y función cardíaca (antihipertensivos) o volemia (diuréticos). La hipotensión postural puede ser causa de caídas y fracturas. Los anticolinérgicos pueden producir retención urinaria con más frecuencia en los ancianos prostáticos.

B. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

1. Fármacos que deben utilizarse con precaución

Los fármacos más empleados en el anciano son los psicofármacos, los fármacos para terapéutica cardiovascular, los vasodilatadores y la insulina. Las reacciones adversas más frecuentes son confusión, ataxia, caídas, hipotensión postural, retención urinaria y estreñimiento. Los medicamentos que producen con mayor frecuencia reacciones adversas son los antihipertensores, los antiparkinsonianos, los antipsicóticos y los sedantes; los que causan efectos más graves, incluso letales, son los anticoagulantes y los antibióticos. Algunos fármacos producen efectos secundarios en el anciano que no suelen verse en individuos más jóvenes. En otros casos deben utilizarse dosis menores para evitar niveles excesivamente altos o porque su acción en el anciano es más intensa. Otros fármacos deben evitarse en el anciano porque pueden ser peligrosos o porque hay otros tratamientos mejor tolerados (tabla 7-7).

2. Pautas para la utilización de los fármacos en el anciano

La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano se debe a la utilización de muchos medicamentos, al incumplimiento y las interacciones, a la tendencia a alcanzar niveles más altos y a la menor capacidad de compensar los efectos indeseables de los fármacos. Por ello, la prescripción en el anciano debe reducir el número de fármacos, evitar los que sean peligrosos y las interaccio-

Tabla 7-7. Fármacos que deben utilizarse con precaución en el anciano

1. *Fármacos que deben evitarse en el anciano*

Barbitúricos	Confusión y reacciones psicóticas
Clortalidona	Diuresis prolongada e incontinencia
Colestiramina	Disminuye la absorción de otros fármacos
Disopiramida	Insuficiencia cardíaca y efectos anticolinérgicos
Estreptomicina	Ototoxicidad
Nitrofurantoína	Debe evitarse si hay insuficiencia renal
Pentazocina	Confusión
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad

2. *Fármacos que producen efectos secundarios no habituales*

Ácido etacrínico	Sordera
Clorpromazina	Hipotensión postural
Disopiramida	Retención urinaria
Estrógenos	Retención hídrica
Isoniazida	Hepatotoxicidad
Metildopa	Depresión
Trihexifenidilo	Alucinaciones visuales y auditivas

3. *Fármacos que deben utilizarse a dosis más bajas*

Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Antidepresivos	Hipotensión y efectos anticolinérgicos
Atropina	Confusión y retención urinaria
Benzodiazepinas	Sedación y dificultad psicomotora
Carbamazepina	Monitorizar
Cefalosporinas	
Cimetidina	Confusión
Clorpropamida	Hipoglucemia e hiponatremia
Digoxina	Náusea, confusión y arritmias
Fenitoína	Monitorizar
Fenobarbital	Confusión y monitorizar
Halotano	
Laxantes	Diarrea (evitar abuso de laxantes estimulantes)
Levodopa	Hipotensión y confusión
Litio	Monitorizar
Morfina	Confusión
Neurolépticos	Hipotensión, efectos anticolinérgicos, discinesia tardía y síntomas extrapiramidales
Pancuronio	Retraso en la recuperación
Penicilinas	Convulsiones
Petidina	Confusión
Prazosina	Hipotensión ortostática (empezar con dosis bajas)
Procainamida	Náuseas, lupus y arritmias
Quinidina	Náuseas, diarrea y arritmias
Teofilina	Náuseas, temblor y arritmias
Tiopental	
Tiroxina	Angina y arritmias (empezar con dosis muy bajas)
Warfarina	Hemorragia (empezar con dosis bajas)

nes, ajustar las dosis y vigilar los efectos secundarios que se producen con mayor frecuencia en el anciano.

a) Elección del tratamiento. En primer lugar debe plantearse si la medicación es necesaria: hay enfermedades del anciano que no requieren tratamiento y otras para las que no existe un tratamiento eficaz. Con frecuencia, los ancianos mejoran cuando se les retiran los medicamentos que están tomando. Esto no significa que deba privarse al anciano de los fármacos que realmente mejoran su calidad de vida, sino evitar todo medicamento que no aporte un beneficio real. Deben elegirse los fármacos mejor tolerados y cómodos de tomar y evitar los que tienen un riesgo elevado.

b) Valoración de posibles interacciones. Cuando el tratamiento es complejo o el paciente recibe ya otras terapéuticas, debe valorarse la posibilidad de interacciones. Las más frecuentes son:

α) Digitálicos con diuréticos perdedores de potasio o con propranolol.
β) Hipoglucemiantes orales con tiazidas.
γ) Antiácidos con fenotiazinas y tetraciclinas.
δ) Sumación de efectos depresores del SNC entre benzodiazepinas, antidepresivos, antieméticos o antihistamínicos.
ε) Sumación de efectos anticolinérgicos.

c) Pauta de administración. Hay que diseñar una pauta sencilla con el menor número de medicamentos, de tomas y de número de pastillas y dar las instrucciones por escrito para evitar errores en la toma de la medicación. El anciano puede tener dificultad para oír y recordar las instrucciones, leer etiquetas pequeñas o distinguir entre pastillas semejantes. En algunos casos es conveniente que alguien supervise la toma de la medicación. Los envases deben ser fáciles de abrir y la forma, el tamaño y el color de los medicamentos debe facilitar su identificación. El anciano puede tener dificultad para tragar tabletas grandes, siendo necesario utilizar en ocasiones soluciones o suspensiones e, incluso, supositorios. En general se requieren dosis menores, por lo que es conveniente empezar con dosis bajas y aumentarlas sólo si es necesario, siempre que sea posible en una o dos tomas diarias.

d) Control del tratamiento. Es importante controlar la posible aparición de efectos secundarios, retirar o cambiar los fármacos que no sean eficaces y evitar que los medicamentos se tomen más tiempo del necesario.

V. FACTORES INDIVIDUALES

Además de la influencia del embarazo y de la edad ya comentadas, hay otros factores individuales y ambientales que condicionan de forma importante la respuesta a los fármacos (tabla 7-8).

Tabla 7-8. Factores individuales y ambientales que condicionan la respuesta a los fármacos

Factores individuales
Factores genéticos y étnicos
Sexo
Edad
Ejercicio
Ingesta de alimentos
Embarazo
Hábitos
Tipo de dieta
Ingesta de alcohol
Hábito de fumar
Factores ambientales
Ritmos circadianos
Contaminantes

1. Factores genéticos y étnicos

La *farmacogenética* estudia la influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos o agentes tóxicos. Con frecuencia, la variabilidad en la respuesta se debe a diferencias en la velocidad del metabolismo de los fármacos, pero hay otras alteraciones en la respuesta de carácter farmacodinámico. Los objetivos de la farmacogenética son identificar las variaciones en la respuesta de origen genético, estudiar los mecanismos moleculares que la causan, evaluar sus implicaciones clínicas y desarrollar métodos para identificar a los individuos susceptibles con el fin de evitar una respuesta anómala. El porcentaje de la población que presenta un determinado patrón genético puede variar, de forma importante, de unas razas a otras. Estas diferencias étnicas son analizadas por la *farmacoantropología* y dependen no sólo de la herencia sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos y estilo de vida, dieta, factores ambientales y factores culturales.

La herencia puede ser poligénica o monogénica: en la *herencia poligénica,* la variabilidad de un carácter, como la estatura o la semivida de eliminación de la antipirina, depende de tres o más tipos de genes, mientras que en la *herencia monogénica* el carácter depende de la existencia o no de un determinado gen. La representación gráfica del nivel estable alcanzado con una dosis en una población de individuos en la herencia poligénica es unimodal, es decir, corresponde a una campana de Gauss, mientras que en la monogénica puede ser bimodal o trimodal (fig. 7-8). En general, la herencia poligénica es más sensible que la monogénica a la influencia de factores individuales y ambientales, como la dieta, el alcohol o el tabaco.

Se considera que existe *polimorfismo genético* cuando el fenotipo más raro se observa en más del 1 % de la población. Los casos más importantes de polimorfismo genético, consecuencia de un control monogénico del metabolismo de los fármacos, son la acetilación de la isoniazida, la oxidación de la debrisoquina y la oxidación de la mefenitoína.

1.1. Acetilación de la isoniazida

La isoniazida se elimina principalmente por N-acetilación hepática mediante la enzima N-acetiltransferasa NAT2. Los individuos pueden clasificarse como acetiladores rápidos y lentos (v. cap. 5). La transmisión del patrón lento es autosómica recesiva. En Europa son acetiladores lentos el 50 % de la población, en Asia el 10-20 % y en los esquimales de Canadá el 0 %. Este polimorfismo afecta diversas sulfamidas, la sulfapiridina derivada de la sulfasalazina, la hidralazina, la procainamida, la dapsona, el clonazepam, el nitrazepam, la aminoglutetimida y la cafeína. Los acetiladores rápidos necesitan dosis mayores de hidralazina, mientras que los acetiladores lentos requieren menores dosis de isoniazida, hidralazina, procainamida y sulfapiridina para evitar la toxicidad. Ade-

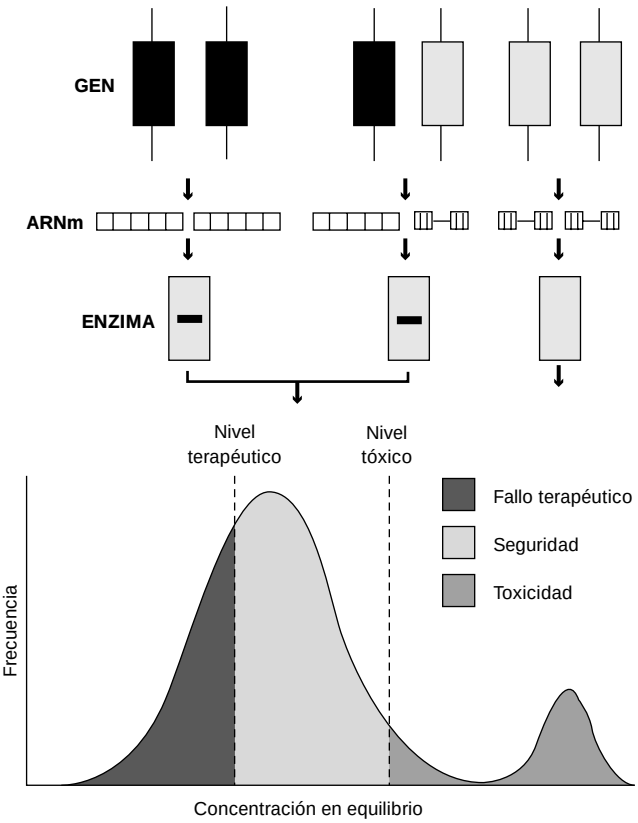


Fig. 7-8. Polimorfismo genético en la hidroxilación de la debrisoquina. Los homocigotos con los alelos materno y paterno normales (negro) y los heterocigotos sólo con uno normal, producen un ARNm capaz de producir una debrisoquina-hidroxilasa funcionante. Los homocigotos con los alelos materno y paterno mutantes producen un ARNm inestable incapaz de generar una enzima funcionante, lo que da como resultado un metabolismo lento. La distribución de los niveles estables alcanzados con una dosis en la población es bimodal y la campana de Gauss pequeña corresponde al fenotipo de metabolizadores lentos.

más, los acetiladores rápidos con más frecuencia presentan cáncer de colon, diabetes y cáncer de mama, y los lentos, cáncer de vejiga y lepra. El marcador del fenotipo es la isoniazida, aunque también se utilizan la sulfapiridina y la cafeína.

1.2. Hidroxilación de la debrisoquina

La debrisoquina se elimina principalmente por 4-hidroxilación hepática mediante el citocromo P-450 CYP2D6 (v. cap. 5). Los individuos pueden clasificarse en metabolizadores normales y lentos, pero se han descrito casos de metabolizadores anormalmente rápidos. La transmisión del patrón lento es autosómica recesiva. En Europa son metabolizadores lentos el 5-10 % de la población (en España, el 6 %), mientras que en Asia son el 1 %. Este polimorfismo afecta a numerosos fármacos, como queda expuesto en la tabla 5-3. Además, reduce la formación de metabolitos activos de la encainida y de la codeína, y aumenta la de metabolitos activos de la amitriptilina y tioridazina. Los metabolizadores lentos tendrán niveles estables anormalmente altos con las dosis habituales con riesgo de toxicidad (fig. 7-8), mientras que en los casos de metabolismo anormalmente rápido puede haber ineficacia. El marcador del fenotipo es la debrisoquina, aunque también pueden utilizarse el dextrometorfano, la esparteína y la desimipramina.

1.3. Hidroxilación de la mefenitoína

La mefenitoína se elimina principalmente por 4-hidroxilación hepática mediante el citocromo P-450 CYP2C19 (v. cap. 5). Los individuos pueden clasificarse en metabolizadores normales y lentos. La transmisión del patrón lento es autosómica recesiva. Son metabolizadores lentos el 1-5 % de los caucasianos (en España, el 1 %) y el 15-25 % de los asiáticos. Este polimorfismo afecta el diazepam, su metabolito el nordiazepam, el omeprazol, algunos antidepresivos (imipramina, clorimipramina, citalopram y moclobemida) y el proguanilo. Aunque no se han descrito claras repercusiones clínicas de este patrón, puede contribuir a la variabilidad en la respuesta. El marcador del fenotipo es la mefenitoína, aunque también se utiliza el omeprazol.

1.4. Otras anomalías metabólicas genéticamente condicionadas

El más característico es el de la sensibilidad al suxametonio que puede producir una apnea prolongada, que se debe a una anomalía en la colinesterasa plasmática que lo metaboliza, de carácter autosómico recesivo y que se observa en 1 de cada 2.500. Además se han observado casos de metabolizadores anormalmente lentos del acetaldehído derivado del alcohol, especialmente entre los asiáticos, que produce intolerancia al alcohol y de la fenitoína que se intoxican fácilmente con este antiepiléptico. También han sugerido anomalías genéticas en la metilación de la mercaptopurina y azatioprina, oxidación de teofilina, tolbutamida y nifedipino, sulfoxidación de carbocisteína y N-oxidación de trimetilamina. Por el contrario, la menor capacidad de oxidación del nifedipino y de N-desmetilación de la codeína (ambas dependientes del citocromo P-450 CYP3A, que es muy inducible), que se observa en los asiáticos respecto a los caucasianos, podría deberse más a factores ambientales que a diferencias genéticas.

1.5. Anomalías farmacodinámicas genéticamente condicionadas

En la *porfiria,* los barbitúricos y otros fármacos inductores pueden provocar dolor abdominal y parálisis por una anormal inducibilidad de ácido δ-aminolevulínico-sintetasa de carácter autosómico dominante. Cuando hay una *deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa,* fármacos como la nitrofurantoína y la primaquina provocan anemia hemolítica (v. cap. 9); esta anomalía genética, ligada al sexo e incompleta dominante, afecta a unos 100 millones de personas en todo el mundo. La *resistencia a warfarina* se debe a una mayor sensibilidad hepática a la vitamina K y es autosómica dominante. La *hipertermia maligna,* con aumento incontrolado de la temperatura y rigidez muscular, es provocada por halotano y suxametonio por un mecanismo desconocido, tiene un carácter autosómico dominante y se observa en 1 de cada 20.000 individuos. El *glaucoma* provocado por corticoides tópicos o sistémicos es de causa desconocida, tiene carácter autosómico recesivo y afecta al 5 % de la población de Estados Unidos. El *sofoco por alcohol* en pacientes tratados con clorpropamida, de causa desconocida, es autosómica dominante y afecta al 30 % de los caucasianos. También se han descrito diferencias farmacodinámicas interétnicas, como la mayor sensibilidad a la acción hemolítica de la primaquina en las áreas con malaria endémica, o la mayor sensibilidad a la acción antihipertensiva del propranolol y a la acción taquicardizante de la atropina en África y Asia, que no es atribuible a diferencias farmacocinéticas.

2. Otros factores

2.1. Dieta

La influencia de los *alimentos* sobre la absorción de los fármacos y su biodisponibilidad se analizan en el capítulo 8 (v. V, 1). En este caso interesa señalar la influencia que la naturaleza de la *dieta* tiene sobre la capacidad metabolizante de los fármacos y que, en consecuencia, se convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción del fármaco.

Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre la oxidación de los fármacos; la dieta hiperproteica tiende a incrementar el metabolismo oxidativo de algunos fármacos (p. ej., la teofilina), mientras que el aumento de carbohidratos tiende a reducirlo. El incremento proteico aumenta el contenido de citocromo P-450 en los microsomas hepáticos y el peso del hígado, de una forma que recuerda a la inducción enzimática producida por el fenobarbital, mientras que la dieta rica en carbohidratos reduce el contenido de cito-

cromo P-450 y la síntesis de ácido δ-aminolevulínico-sintetasa, enzima que controla la velocidad de síntesis del hem. La dieta hipoproteica además puede reducir el flujo renal plasmático, el aclaramiento de creatinina y la excreción renal de fármacos. Diversos contenidos de la dieta pueden influir específicamente sobre el metabolismo de los fármacos. Se ha estudiado con gran precisión la influencia ejercida por una forma particular de preparación de alimentos: el asado de carnes a la brasa con carbón vegetal. Durante la preparación se forman hidrocarburos aromáticos policíclicos, similares a los que se aspiran al *fumar* tabaco o marihuana; estos productos de combustión incompleta se forman debido al goteo del asado sobre el carbón y son volatilizados y redepositados en la carne. Dada la capacidad inductora de los hidrocarburos sobre la oxidación y la glucuronidación, no es de extrañar que el consumo de carne así preparada acelere el metabolismo de algunos fármacos, al igual que ocurre en el fumador.

También las verduras crucíferas (p. ej., berza, repollo o coles de Bruselas) incrementan algunas reacciones de oxidación y glucuronidación. Además, las metilxantinas cafeína, teofilina y teobromina, que se encuentran en bebidas y se consumen en abundancia (café, colas, té o chocolate), son también capaces de modificar algunos procesos metabólicos, incluidos los de las propias metilxantinas. La dieta vegetariana puede alterar el metabolismo de los fármacos de acuerdo con su contenido proteico; si éste es bajo, es probable que disminuya el aclaramiento metabólico.

2.2. *Tabaco*

El hábito de *fumar* influye también sobre el aclaramiento metabólico de los fármacos, debido probablemente a la inducción producida en el sistema de oxidasas mixtas microsómicas, sobre todo en las reacciones de hidroxilación y desmetilación, pero no todos los fármacos sometidos a estas reacciones sufren un aumento del metabolismo por causa del tabaco, sino sólo aquellos que requieren el citocromo P-450 CYP1A2 (tabla 7-9).

Tabla 7-9. Influencia del hábito de fumar sobre el aclaramiento metabólico de fármacos

Aumenta	Cambia ligeramente	No cambia
Antipirina	Clorpromazina	Anticonceptivos orales
Cafeína	Diazepam	Clordiazepóxido
Clomipramina	Etanol	Codeína
Clorazepato	Lorazepam	Dexametasona
Imipramina	Warfarina	Epoprostenol
Lidocaína		Fenitoína
Nicotina		Petidina
Nortriptilina		Pindolol
Oxazepam		Prednisolona
Pentazocina		Prednisona
Propranolol		
Teofilina		

2.3. *Factores ambientales*

Numerosos *agentes ambientales,* en su mayoría contaminantes, sufren transformación metabólica en el organismo humano y en ocasiones se convierten en productos más tóxicos que el compuesto original (incluida la carcinogénesis). En el grado en que los factores dietéticos puedan provocar ciertas vías metabólicas y facilitar así la producción de sustancias más tóxicas, se comprende la trascendencia sanitaria que pueden llegar a tener estos factores.

2.4. *Ritmos circadianos*

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden variar a lo largo del día, en forma similar a lo observado con algunas hormonas, lo que puede influir en los efectos observados. La cronofarmacología estudia las variaciones en la respuesta a los fármacos relacionadas con su momento de administración. Se han descrito cambios circadianos para la ampicilina, la carbamazepina, los corticoides, la ciclosporina, la digoxina, la indometazina, el litio, la teofilina y el valproato sódico. En el caso de la ciclosporina se ha descrito un aumento del 23 % en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas cuando se administra a las 9 de la noche respecto a las 12 de la mañana. El momento de administración de algunos antineoplásicos influye en sus efectos terapéuticos y tóxicos. En algunos casos, el ejercicio puede influir en la farmacocinética de los fármacos. Por ejemplo, los niveles estables de digoxina son menores en los pacientes ambulatorios que en los ingresados. Por ello, no puede descartarse que parte de los efectos atribuidos a cambios circadianos se deban al ciclo reposo-actividad.

BIBLIOGRAFÍA

Embarazo

Armijo JA. Farmacología del desarrollo: embrionaria, fetal, neonatal y pediátrica. *Tratado de medicina práctica. Medicine,* 2.ª serie, 1980; 60: 3662-3785.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk,* 4.ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.

Folb PI, Dukes MNG. *Drug safety in pregnancy.* Amsterdam: Elsevier, 1990.

García-Arenillas M, Lader L. Utilización de fármacos en el embarazo. En: Rodés J, Guardia J y Arroyo V. Manual de Medicina. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

Koren G. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide,* 2.ª ed. Nueva York: Marcel Dekker, 1994.

Pacifici GM y Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235-269.

Serrano JS, Serrano MY, Rodríguez JN. Uso de medicamentos durante el embarazo. *Tratado de medicina práctica. Medicine.* 5.ª ed., 1991; 92: 3607-3616.

Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
Ward RM. Pharmacological treatment of the fetus: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 343-350.

Lactancia

Alonso M, Fernández-Ponsati J. Utilización de fármacos durante la lactancia. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
Anderson PO. Drug use during breast-feading. *Clin Pharmacol* 1991; 10: 594-624.
Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk: Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 217-240.
Bavoux F, Francoual C, Warot D. Medicaments et allaitement. *Rev Pract* 1986; 36: 1519-1537.
Begg EJ, Atkinson HC, Darlow BA. Guide to safety of drugs in breast feeding. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
Bennett PN. *Drugs and human lactation.* Amsterdam: Elsevier, 1988.

Niño

Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate: A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 189-216 y 261-286.
Milsap RL, Hill MR, Szefler SJ. Special pharmacokinetic considerations in children. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
Pagliaro LA, Pagliaro AM. *Problems in pediatric drug therapy,* 3.ª ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1995.
Portolés A, López-Lázaro L. Principios generales de la utilización de los fármacos en la infancia. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
Radde IC, MacLeod SM. *Pediatric pharmacology and therapeutics,* 2.ª ed, San Luis: Mosby, 1993.
Walson PD. Pediatric clinical pharmacology and therapeutics. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
WHO. *Drugs for children.* Copenhague: World Health Organization regional Office for Europe, 1987.

Anciano

Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing: A practical guide to avoid problems. *Drugs* 1989; 37: 105-112.
Castillo JR, Romero M, Serrano JS. *La terapéutica farmacológica en geriatría.* Barcelona: Prous, 1988.
Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
Dawling S, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 236-263.
Durnas C, Loi C, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 359-389.
Lamy PP. *Prescribing for the elderly.* Littleton: PSG Publ, 1980.
Mayersohn M. Special pharmacokinetic considerations in the elderly. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
Vargas E, Moreno A. Utilización de fármacos en el paciente geriátrico. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
Wood WG, Strong R. *Geriatric clinical pharmacology.* Nueva York: Raven Press, 1987.

Factores individuales y ambientales

Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 32-43.
Benítez J, Llerena A, Cobaleda J. Debrisoquine oxidation polymorphism in Spanish population. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 74-77.
Boada JN, Sanz EJ. Farmacogenética. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
Chandler MHH y Blouin RA. Dietary influences on drug disposition. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
González FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping: present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 59-70.
Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: are they clinically relevant? *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 419-427.
Lennard MS. Genetically determined adverse drug reactions involving metabolism. *Drug Safety* 1993; 9: 60-77.
Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 90-108.
Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphisms of drug metabolism. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
Sjoqvist F, Borga O, Dahl ML, Orme MLE. Fundamentals of clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
Walter-Sacki P, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 47-64.
Wilson K. Sex related influences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 189-202.
Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 350-373.

8

Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos

J. A. Armijo

I. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO RENAL

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal esté reducida su eliminación. Además, los fármacos que se excretan por el riñón alcanzan concentraciones que pueden ser nefrotóxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal se debe: *a)* evitar los nefrotóxicos, *b)* ajustar las dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación y *c)* vigilar la posible aparición de efectos tóxicos.

La alteración en la respuesta a los fármacos en el enfermo renal puede deberse a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Aunque las alteraciones renales afectan principalmente la excreción de los fármacos, también hay alteraciones en su absorción, distribución y metabolismo.

a) Absorción. Náuseas, vómitos, diarrea y edema pueden reducir la absorción de los fármacos por vía oral. No obstante, hay casos en que la menor absorción es compensada por la menor eliminación renal, en cuyo caso no será preciso modificar la dosis. La absorción intestinal de calcio está reducida porque hay menor formación de metabolitos activos de la vitamina D en el riñón. Por el contrario, la absorción del propranolol, la dihidrocodeína y el dextropropoxifeno está aumentada por disminución de su primer paso hepático. Los antiácidos y las resinas de intercambio iónico que se utilizan a veces en estos pacientes pueden tener influencia sobre la absorción mayor que la propia enfermedad renal.

b) Distribución. En general se considera que el volumen de distribución no está alterado en la enfermedad renal, pero puede estar reducido por disminución de la unión a los tejidos (p. ej., digoxina) y aumentado por disminución de la unión a la albúmina del plasma (p. ej., fenitoína). En los enfermos renales hay alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores e hipoalbuminemia. Las alteraciones funcionales pueden deberse a carbamilación y afectan los fármacos que se unen al sitio I, mientras que los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión de los fármacos al sitio II. La diálisis elimina algunos competidores endógenos y aumenta la concentración de albúmina, corrigiendo la disminución en la unión a proteínas de fenilbutazona, fenitoína, furosemida, quinidina, salicilatos, sulfamidas, tiopental y ácido valproico. En el síndrome nefrótico, las alteraciones en la unión a proteínas se deben a hipoalbuminemia y acumulación de ácidos grasos, pero no parece que haya cambios en la capacidad de unión de la albúmina. Estas alteraciones afectan de forma clínicamente significativa la unión a proteínas de los fármacos con un volumen de distribución pequeño, una fracción de extracción baja y que se unen de forma importante a la albúmina del plasma. Afectan más a los fármacos ácidos (tabla 8-1) y a los neutros o básicos (ta-

Tabla 8-1. Fármacos ácidos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en el paciente urémico

Ácido tienílico	Furosemida
Ácido valproico	Indapamida
Anfotericina B	Indometacina
Azapropazona	Metotrexato
Azlocilina	Naproxeno
Cefazolina	Penicilina G
Cefoxitina	Salicilatos
Ceftriaxona	Sulfadiazina
Clofibrato	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Teofilina
Diazóxido	Tiopental
Dicloxazolina	Tolfenámico
Diflunisal	Tolmetina
Doxicilina	Triptófano
Fenilbutazona	Warfarina
Fenitoína	Zomepiraco

Tabla 8-2. Alteraciones en la unión a proteínas de los fármacos neutros y básicos en el paciente urémico

Disminuye	No cambia	Aumenta
Diazepam	Carbamazepina	Aprindina
Digitoxina	Clonazepam	Cimetidina
Etomidato	Clorpromazina	Clonidina
Hidrocortisona	Dapsona	Disopiramida
Midazolam	Dextropropoxifeno	Fentanilo
Papaverina	Digitoxina	Lidocaína
Prednisolona	Fluoxetina	Morfina
Propranolol	Maprotilina	Moxaprindina
Teofilina	Metoclopramida	Oxazepam
Triamtereno	Pindolol	Propafenona
	Prazosina	Propranolol
	Propranolol	Quinidina
	Quinidina	Zolpidem
	Tertatolol	
	Trimetoprima	
	d-Tubocurarina	
	Verapamilo	

bla 8-2) que se unen a la albúmina. No se afecta, e incluso puede estar aumentada, la unión de los fármacos básicos a la α_1-glucoproteína ácida y a las lipoproteínas, ya que sus niveles pueden estar elevados en la insuficiencia renal crónica, especialmente si hay procesos inflamatorios. El aumento de la concentración libre es transitorio y vuelve de nuevo a su valor inicial. Cuando se administran dosis únicas de fármacos que actúan con rapidez (tiopental o diazóxido), puede producirse un aumento de los efectos. Cuando la administración es crónica disminuye la concentración total en plasma, pero la concentración libre vuelve a su valor inicial (v. fig. 4-17), por lo que no se alteran los efectos ni es preciso reducir la dosis de mantenimiento, como sucede en el caso del clofibrato, el diazepam, la fenitoína o el ácido valproico. En estos casos conviene monitorizar las concentraciones *libres* con el fin de evitar que el aumento de la dosis para corregir unos niveles totales bajos produzca una intoxicación.

c) Metabolismo. Está reducido el metabolismo de algunos fármacos como la vitamina D en el parénquima renal. En el hígado disminuye el metabolismo de los fármacos por reducción, acetilación y por esterasas plasmáticas, que pueden requerir una disminución de las dosis; sin embargo, no se afectan los procesos oxidativos, la glucuronidación, la sulfatación, ni la O-metilación. Aunque las alteraciones del metabolismo de los fármacos en la enfermedad renal no suelen considerarse importantes, se ha descrito una disminución del aclaramiento no renal mayor del 50 % para el verapamilo, aciclovir, procainamida, cimetidina, moxalactam, metoclopramida e imipenem que pueden obligar a reducir la dosis. Asimismo, está disminuida la excreción renal de metabolitos activos, que pueden producir toxicidad aunque el metabolismo y el nivel sérico del fármaco original no estén alterados (tabla 8-3).

d) Excreción renal. Los fármacos se filtran en el glomérulo y pueden segregarse activamente o reabsorberse en el túbulo. La insuficiencia renal afecta principalmente los fármacos que se excretan preferentemente por la orina de forma inalterada (p. ej., los aminoglucósidos), afectando menos a los que tienen otras vías de excreción (p. ej., digoxina) y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías (p. ej., rifampicina). La influencia de la enfermedad renal es particularmente intensa cuando el fármaco es nefrotóxico, ya que al reducir aún más la función renal multiplica la acumulación y la toxicidad del fármaco (tabla 8-4).

Tabla 8-3. Fármacos con metabolitos activos de eliminación preferentemente renal

Fármaco	Metabolito	Riesgo
Acebutolol	Diacetolol	Mayor efecto
Alopurinol	Oxipurinol	Erupción cutánea
Clofibrato	Ácido clofíbrico	Debilidad muscular
Clorpropamida	Hidroximetabolitos	Mayor efecto
Dextropropoxifeno	Dextronorpropoxifeno	Cardiotoxicidad
Fenilbutazona	Oxifenbutazona	
Lidocaína	Glicinexilidida	Neuropatía
Nitrofurantoína	?	Neuritis periférica
Nitroprusiato	Tiocianato	Anorexia, espasmos musculares, desorientación y psicosis
Petidina	Norpetidina	Estupor y convulsiones
Procainamida	N-acetilprocainamida	Mayor efecto
Sulfadiazina	Acetilsulfadiazina	Náuseas, vómitos y erupción cutánea

Tabla 8-4. Ejemplos de fármacos nefrotóxicos y no nefrotóxicos con elevada excreción renal

	Nefrotóxicos	No nefrotóxicos
1.	Excretados por la orina en más del 90 % de forma inalterada	
	Aminoglucósidos	Cefalosporinas
	Cefalotina	Atenolol
	Litio	Penicilinas
	Metotrexato	
2.	Excretados preferentemente por la orina de forma inalterada y con un bajo índice terapéutico	
	Anfotericina B	Digoxina
	Vancomicina	Etambutol
	Cefaloridina	
	Cisplatino	

Asimismo, la eficacia de algunos diuréticos ácidos disminuye en la insuficiencia renal por disminución de su filtración y porque el aumento de ácidos orgánicos endógenos compite por su entrada a la célula tubular. Entre las bases, la cimetidina y la trimetoprima compiten con la secreción de creatinina reduciendo el aclaramiento de creatinina sin que haya una lesión renal, lo que dificulta la valoración de la función renal. La secreción de digoxina es inhibida por diuréticos como la espironolactona y, dado que la reabsorción tubular depende principalmente del pH urinario, la orina ácida reduce la eliminación de ácidos débiles con pK_a entre 3,0 y 7,5, como el fenobarbital, y aumenta la eliminación de bases débiles con un pK_a entre 5,0 y 11,3, como los antidepresivos tricíclicos (tabla 8-5).

1.2. Factores farmacodinámicos

En los enfermos renales está aumentado el efecto de los anticoagulantes y hay mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal por ácido acetilsalicílico y otros AINE. Está aumentado el riesgo de hiperpotasemia por ahorradores de potasio, de hipoglucemia por sulfonilureas, de acidosis por fenformina y hay mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de la clorpromazina y a la acción depresora del SNC de opioides y sedantes. También hay mayor riesgo de hipotensión al utilizar antihipertensivos en pacientes con depleción de volumen y de sobrecarga cardíaca por la retención de sodio y agua que producen los AINE. La acidosis facilita el paso al SNC de salicilatos y barbitúricos. Hay mayor sensibilidad a la acción nefrotóxica de los fármacos. Disminuye la eficacia de algunos diuréticos que acceden con mayor dificultad a su lugar de acción. El riesgo de intoxicación digitálica está aumentado por los mayores niveles séricos, pero la hiperpotasemia y la disminución de la fijación al miocardio pueden ocultar la toxicidad, que se pondrá de manifiesto cuando disminuyen estos factores mediante la diálisis.

Tabla 8-5. Fármacos cuya eliminación depende de la función tubular

1. Con secreción tubular

Ácidos	*Bases*
Acetazolamida	Amitriptilina
Acetilsalicílico	Anfetaminas
Bumetanida	Cloroquina
Cefalosporinas	Desimipramina
Clorpropamida	Dopamina
Espironolactona	Etambutol
Etacrínico	Fenfluramina
Fenilbutazona	Histamina
Fenobarbital	Imipramina
Furosemida	Meperidina
Indometazina	Metilnicotinamida
Metotrexato	Morfina
Nalidíxico	Nortriptilina
Nitrofurantoína	Procaína
Oxifenbutazona	Procainamida
Penicilinas	Quinidina
Probenecida	Quinina
Salicílico	Tetraetilamonio
Sulfamidas	Tiamina
Sulfinpirazona	
Tiazidas	

2. Con reabsorción pasiva tubular

Ácidos débiles	pK_a	Bases débiles	pK_a
Fenobarbital	7,2	Acebutolol	9,4
Salicilatos	3,5	Anfetamina	9,8
Sulfamidas	5-7	Antidepresivos tricíclicos	8-10
		Atenolol	9,6
		Efedrina	9,4
		Fenciclidina	9,4
		Mexiletina	9,0
		Quinina	
		Tocainida	

2. Nefrotoxicidad de los fármacos

Los fármacos pueden producir lesiones renales que afectan el glomérulo, el túbulo, el intersticio y los vasos, así como alteraciones funcionales (tabla 8-6). Los mecanismos pueden ser una agresión directa química o alérgica y lesiones indirectas debidas a la precipitación del propio fármaco, de calcio o de ácido úrico. La mayor parte de los efectos nefrotóxicos de los fármacos son reversibles cuando se suprime el tratamiento. Las alteraciones más importantes son la insuficiencia renal aguda y las lesiones tubulares.

Del 5 al 20 % de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a fármacos. Los antiinflamatorios no esteriodeos (AINE) la producen por su efecto hemodinámico intrarrenal secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; también pueden producirla los inhibidores de la ECA, como el captopril, por estenosis bilateral de las arterias renales; la insuficiencia renal aguda por AINE e inhibidores de la ECA se observa con más frecuencia al comienzo del tratamiento y en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal previa, enfermedad vascular renal, depleción de sodio, cuando toman diuréticos y ciclosporina, y en el anciano.

La lesión tubular es la más característica y suele ser dosis-dependiente; como los fármacos que la producen suelen eliminarse por el riñón, se acumulan cuando hay lesión renal previa o como consecuencia de la nefrotoxicidad que producen. La anfotericina B y el cisplatino producen una nefrotoxicidad previsible que actúa como factor limitante de la dosis que se puede administrar. La anfotericina B produce alteraciones renales en el 80 % de los pacientes. Las polimixinas, la cefaloridina, los aminoglucósidos y el litio, producen toxicidad cuando se utilizan dosis altas, está reducida su eliminación o coexisten otros factores nefrotóxicos. Del 6 al 26 % de los pacientes tratados con aminoglucósidos presentan alteraciones renales, estimándose que el 50 % de los casos de nefrotoxicidad por fármacos se deben a los aminoglucósidos. A su vez, el 5 % de los pacientes con vancomicina presentan nefrotoxicidad, pero este porcentaje aumenta al 35 % cuando se administra junto con aminoglucósidos. Los contrastes radiológicos producen nefrotoxicidad en el 0,6 % de los pacientes, pero puede aumentar hasta el 80 % de los ancianos, especialmente cuando hay lesión renal previa.

Tabla 8-6. Nefrotoxicidad de los fármacos

1. *Insuficiencia renal aguda*
   AINE
   Dextranos de bajo peso molecular
   (si hay hipovolemia o shock)
   Diazóxido
   Inhibidores de la ECA (hipovolemia)
   Opioides (dosis altas)

2. *Lesión tubular*
   Aminoglucósidos
   Anfotericina B
   Cefaloridina
   Cefalotina
   Ciclosporina
   Cisplatino
   Colistina
   Contrastes radiológicos
   Litio
   Paracetamol
   Polimixina B

3. *Lesión glomerular*
   (proteinuria, síndrome nefrótico o glomerulonefritis)
   Captopril
   Dapsona
   Fenoprofeno
   Halotano
   Heroína
   Hidralazina
   Indometazina
   Litio
   Oro
   Penicilamina
   Piroxicam
   Probenecid
   Trimetadiona

4. *Nefritis intersticial y vasculitis*
   AINE
   Alopurinol
   Cefalotina
   Contrastes
   Fenandiona
   Meticilina
   Metoxiflurano
   Rifampicina
   Sulfamidas

5. *Necrosis papilar*
   Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)

6. *Alteraciones de la función tubular*
   Acetazolamida
   Anfotericina B
   Tetraciclinas caducadas

7. *Nefropatía obstructiva*
   Aciclovir
   Ciprofloxacino
   Metotrexato
   Sulfamidas

8. *Nefrocalcinosis*
   Acetazolamida (uso crónico)
   Vitamina D (sobredosis con hipercalciuria)

9. *Nefropatía por ácido úrico*
   Citotóxicos (en linfomas y leucemias)
   Tiazidas (con bajos pH urinarios)

10. *Retención de sodio y agua*
    Carbenoxolona
    Corticoides
    Diazóxido
    Esteroides androgénicos
    Estrógenos
    Fenilbutazona
    Indometazina

11. *Retención de agua*
    Carbamazepina
    Clorpropamida
    Tiazidas

12. *Poliuria*
    Desmetilclortetraciclina
    Dextropropoxifeno
    Litio
    Vitamina D

13. *Hiponatremia*
    Carbamazepina
    Ciclofosfamida
    Clorpropamida
    Morfina
    Tolbutamida
    Vincristina

14. *Hipernatremia*
    Ampicilina (dosis altas)
    Carbenicilina (dosis altas)
    Penicilina G sódica (dosis altas)

15. *Hipopotasemia*
    Anfotericina B
    Carbenoxolona
    Corticoides
    Diuréticos perdedores de potasio

16. *Hiperpotasemia*
    Diuréticos ahorradores de potasio
    Inhibidores de la ECA

17. *Hipermagnesemia*
    Sales de magnesio (antiácidos y laxantes)

18. *Acidosis*
    Acetazolamida
    Ácido nalidíxico
    Fenformina
    Isoniazida
    Nitrofurantoína

La ciclosporina afecta los vasos, el glomérulo y el túbulo, y es más frecuente a dosis altas y cuando se asocia con ketoconazol, antagonistas del calcio y eritromicina, que inhiben su metabolismo.

Las alteraciones glomerulares pueden manifestarse como proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis. La nefritis intersticial tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (fenindiona y sulfamidas) o administración intermitente (rifampicina). La necrosis papilar por analgésicos se ha relacionado con el abuso crónico y a dosis altas, sin que esté bien establecido si hay diferencias entre ellos ni su mecanismo.

Además, los fármacos pueden provocar nefropatía obstructiva por precipitación del propio fármaco, de calcio y de ácido úrico, así como alteraciones hidroelectrolíticas que representen un riesgo en el enfermo renal, por ejemplo, retención de líquidos, hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia y acidosis.

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo renal

Los fármacos utilizados en un paciente con alteraciones renales deberían ser eficaces y seguros y no empeorar la función renal. Al valorar la utilización de un fármaco hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico del fármaco y el riesgo de nefrotoxicidad.

3.1. Riesgo de acumulación

Las consecuencias más importantes de la enfermedad renal son la disminución del aclaramiento renal y el alargamiento de la semivida. Cuando se administra una dosis única de un fármaco con excreción renal a un paciente con insuficiencia renal, las concentraciones máximas que se alcanzan son similares y, por lo tanto, también lo es la intensidad del efecto. Sin embargo, el descenso de las concentraciones es más lento y, como consecuencia, aumenta la duración del efecto. Cuando se administran dosis múltiples, la cantidad eliminada en un intervalo de administración es menor y, por lo tanto, la acumulación de la siguiente dosis es mayor. Como consecuencia, los niveles estables serán más altos y se tardará más tiempo en alcanzarlos (fig. 8-1 A). La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto más elevado sea el porcentaje del fármaco que se elimina por el riñón (tabla 8-7); por ejemplo, la semivida de la gentamicina, que se elimina en más del 90 % por el riñón, se alarga 15 veces (de 2,5 a 40 horas) en el paciente anéfrico, mientras que la de la digoxina, que se elimina además por la bilis, se alarga 4 veces (de 36 a 120 horas).

3.2. Índice terapéutico

Cuando el índice terapéutico es grande, es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos y, por lo tanto, que no sea necesario reducir la dosis, como sucede con las penicilinas o las cefalosporinas, a dosis habituales. No obstante, cuando se utilizan dosis muy altas de penicilina en pacientes con función renal muy baja, pueden llegar a observarse efectos tóxicos no habituales, como convulsiones. Por el contrario, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, anfotericina B, digoxina o vancomicina, deben utilizarse necesariamente dosis más bajas (v. tablas en los capítulos correspondientes).

3.3. Riesgo de nefrotoxicidad

Los fármacos que se eliminan por el riñón alcanzan altas concentraciones en este órgano, por lo que es frecuente que puedan producir nefrotoxicidad. A su vez, la nefrotoxicidad reducirá la eliminación del fármaco, por lo que aumentarán su acumulación y sus efectos tóxicos. Un ejemplo es el de los aminoglucósidos, que pueden provocar una nefrotoxicidad que no es grave por sí misma, pero que, al aumentar los niveles séricos pueden producir ototoxicidad irreversible.

En la tabla 8-8 se indican los fármacos de uso más habitual que se deben evitar o utilizar con precaución en el enfermo renal.

4. Ajuste de la dosis de los fármacos en la insuficiencia renal

4.1. Dosis inicial

La enfermedad renal afecta principalmente el aclaramiento de los fármacos. La dosis inicial depende del volumen de distribución y no del aclaramiento. Por lo tanto, en los fármacos con semivida larga en los que se requiera administrar una dosis inicial, no es necesario modificarla en caso de insuficiencia renal, salvo en los casos en que esté modificado también el volumen de distribución.

En los fármacos con semivida corta, como muchos antibióticos, no suele administrarse dosis inicial, ya que hay muy poca diferencia entre el nivel que se alcanza tras la primera dosis y tras dosis múltiples, y el nivel estable se alcanza antes de la segunda dosis. Sin embargo, en el enfermo renal se alarga notablemente el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable, por lo que puede ser necesario administrar una dosis inicial (fig. 8-1 B).

4.2. Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento. En los fármacos sin efectos tóxicos dosis-dependientes o con un alto índice terapéutico, es suficiente con reducir la dosis de mantenimiento a la mitad. Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico menor requiere métodos más precisos como los nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina. En los casos en que la eficacia y la toxicidad del fármaco se alcanzan en un pequeño intervalo de niveles es conveniente monitorizar, cuando se pueda, los niveles séricos y vigilar estrechamente la respuesta al tratamiento.

Para la mayor parte de los fármacos que se excretan por el riñón hay una relación lineal entre la disminución de su aclaramiento renal y la disminución del aclaramiento de creatinina, por lo que suele utilizarse este parámetro como referencia para estimar la dosis de un fármaco en un enfermo renal. Es frecuente estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica, utilizando el peso ideal y corrigiéndolo en función de la edad (v. VII). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la utilización de este nomograma tiene varias limitaciones:

a) La creatinina sérica puede ser falsamente baja cuando está reducida su síntesis (distrofia muscular progresiva, caquexia y hepatopatías).

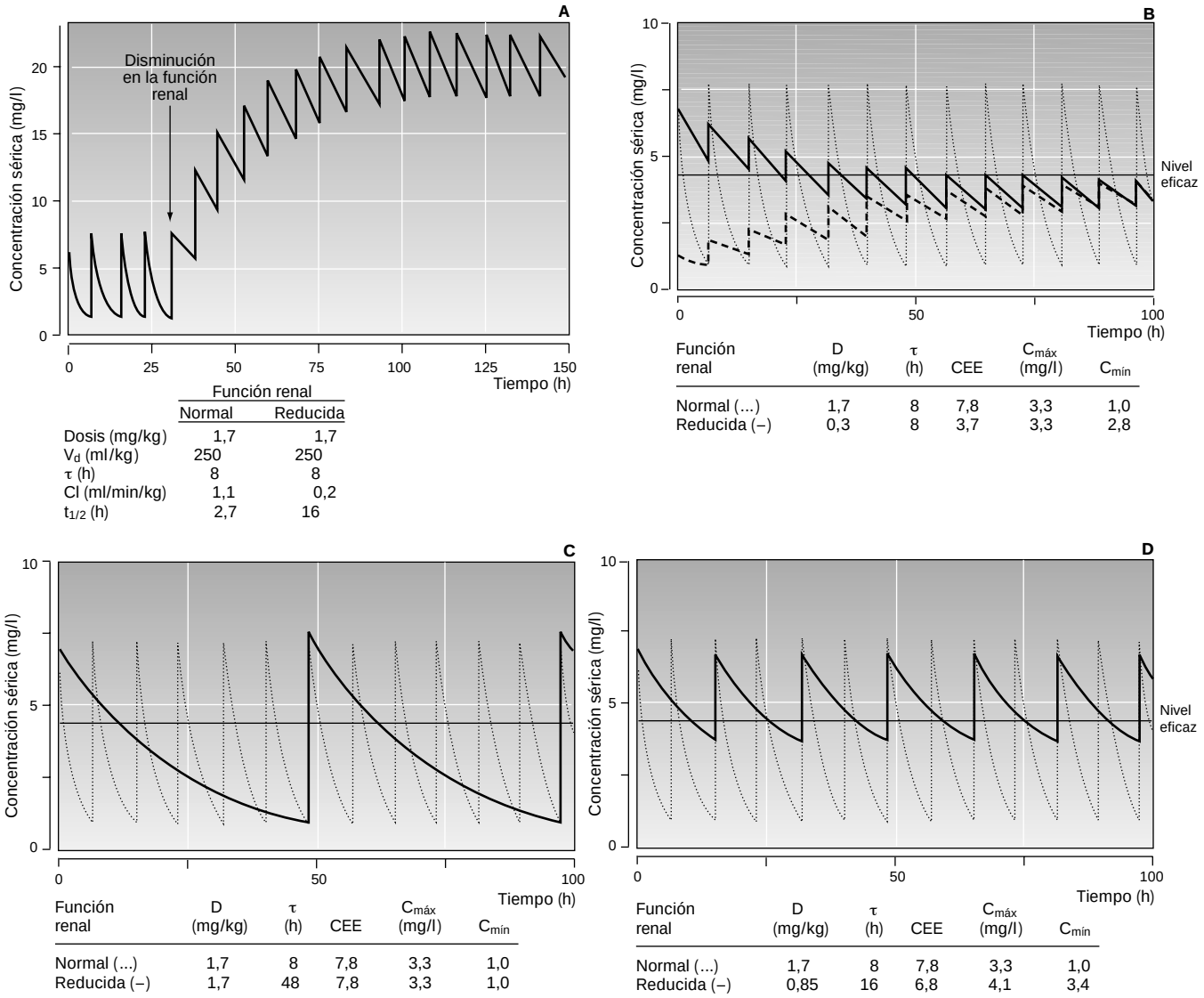


Fig. 8-1. Influencia de la insuficiencia renal sobre las concentraciones séricas de gentamicina y ajustes hipotéticos de la dosis. A) La reducción de la función renal a un sexto reduce el aclaramiento (Cl), aumenta el nivel estable y alarga la semivida ($t_{1/2}$) y el tiempo para alcanzar el nuevo nivel estable (CEE). B) La reducción de la dosis (D) sin cambiar el intervalo de administración (τ) mantiene el nivel estable, pero reduce las concentraciones máximas ($C_{máx}$) con riesgo de ineficacia (---) por lo que puede requerir una dosis de choque (—). C) El mantenimiento de la dosis alargando el intervalo de administración asegura niveles eficaces, pero mantiene concentraciones máximas y mínimas ($C_{mín}$) durante un tiempo excesivo. D) Reducción de la dosis y alargamiento del intervalo de administración. V_d: volumen de distribución.

b) La creatinina sérica no debe utilizarse para calcular el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal aguda, función renal cambiante o en hemodiálisis, antes que se haya alcanzado el nivel estable de creatinina sérica.

c) La estimación del aclaramiento de creatinina es poco fiable cuando la creatinina sérica es mayor de 8 mg/dl.

d) La predicción realizada por los distintos nomogramas es meramente orientativa, ya que la eliminación puede ser afectada por variaciones en otros mecanismos diferentes de la filtración glomerular.

El ajuste de la dosis diaria de un fármaco puede hacerse mediante una reducción de la dosis por toma, mediante un aumento del intervalo de administración o por ambos procedimientos:

a) La *reducción de la dosis* de cada toma, manteniendo el intervalo, permite alcanzar los mismos niveles medios con niveles mínimos más altos y niveles máximos más bajos, es decir, se asemeja a una infusión continua (fig. 8-1 B). Este procedimiento resulta útil cuando es importante mantener el nivel medio y evitar una exposición prolongada a niveles demasiado bajos (ineficaces) o altos (tóxicos).

b) El *aumento del intervalo de administración,* con la misma dosis por toma, mantiene los mismos niveles máximos y mínimos (fig. 8-1 C), pero entraña el riesgo de prolongar excesivamente la exposición a niveles tóxicos o subterapéuticos.

c) En el caso de los antibióticos se utiliza con frecuencia un método intermedio, consistente en reducir la dosis y aumentar el intervalo de administración (fig. 8-1 D). En el apéndice de este capítulo se da un ejemplo de ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Tabla 8-7. Fármacos que requieren dosis posthemodiálisis

Fármaco	$t_{1/2N}$	$t_{1/2IRT}$	$\%_{inalt}$	Fármaco	$T_{1/2N}$	$T_{1/2\ IRT}$	$\%_{inalt}$
Aciclovir	2-4	20	40-70	Fluorocitosina	3-6	75-200	> 90
Amikacina	2-3	30	95	Gentamicina	2-3	30-50	90-98
Amoxicilina	1-2	5-20	50-70	Isoniazida	1-4	17	5-30
Ampicilina	1-2	7-20	30-90	Kanamicina	2-5	72-96	50-90
Aspirina	2-30	2-30	10	Litio	14-28	Prolongada	100
Atenolol	6-9	15-35	> 90	Meprobamato	6-17	6-17	8-19
Azatioprina	0,2-1	1-2	50	Metildopa	1-2	7-16	20-60
Azlocilina	1-2	5-6	50-60	Metoprolol	3-5	3-5	5
Aztreonam	2-3	6-8	75	Metotrexato	4-60	Prolongada	90
Captopril	2	21-32	50-70	Metronidazol	6-14	8-15	< 10
Carbenicilina	1-2	10-20	80-85	Mezlocilina	1	3-5	60-70
Cefacetrilo	1-2	16	75	Minoxidil	3-4	3-4	15-20
Cefaclor	1	3	90-95	Moxalactam	2	18-23	61-79
Cefadroxilo	2	20-25	70-90	Nadolol	14-24	45	90
Cefalexina	1	20-40	90-96	Netilmicina	2-3	40	90-95
Cefalotina	1	3-18	60-90	Nitrofurantoína	1	1	30-40
Cefamandol	1	11	100	Paracetamol	2	2	< 10
Cefapirina	1	3	50	Penicilina G	1	6-20	60-85
Cefazolina	2	40-70	90-96	Pentazocina	2-3	?	12
Cefonicid	4-5	17-56	90-99	Piperacilina	1-2	16	80-90
Cefoperazona	2	2	20	Primidona	6-12	12	15-60
Cefotaxima	1	3	50-60	Procainamida	3-5	5-6	45-65
Cefoxitina	1	13-20	77-90	Quinidina	3-16	3-16	10-50
Cefradina	1	6-15	100	Quinina	4-16	4-16	20
Cefsulodina	2	13	60	Ranitidina	2-3	6-9	25-70
Ceftazidima	2	13	60	Sisomicina	2-3	35-80	90-95
Cefuroxima	1	17	> 90	Sotalol	5-15	56	60
Ciclofosfamida	5-7	4-12	< 25	Sulfametoxazol	9-11	20-50	60-80
Cicloserina	12-20	Prolongada	60	Sulfisoxazol	3-8	6-12	60-80
Cisplatino	2-72	1-240	25-75	Teofilina	3-12	5-9	7-13
Diazóxido	21-36	20-53	50	Ticarcilina	1	16	80-90
Disopiramida	5-8	10-18	50-60	Tobramicina	2-3	56	90-98
Espectinomicina	2	16-29	35-90	Tocainida	11-19	22	40
Estreptomicina	2-3	100	30-90	Trimetoprima	9-13	20-49	40-70
Etambutol	4	7-15	75-90	Vidarabina	3-4	5	50
Fenobarbital	60-150	117-160	30				

Se indican las semividas de eliminación con funcion renal normal ($t_{1/2N}$) y en insuficiencia renal terminal ($t_{1/2IRT}$), y el porcentaje que se excreta por el riñón en forma inalterada ($\%_{inalt.}$). El hecho de que un fármaco no requiera dosis posdiálisis no implica que no pueda utilizarse la diálisis en caso de intoxicación.

Hay tablas que indican las pautas que deben utilizarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente para la mayor parte de los fármacos de uso habitual. Al emplear estas tablas hay que tener en cuenta la posibilidad de que la función renal sea cambiante, de que el paciente presente peculiaridades que alteren su significado y que pueden no ser aplicables al niño o al anciano. Al igual que los nomogramas, son susceptibles de errores de predicción, a veces importantes, por lo que, cuando sea posible, deben monitorizarse los niveles séricos (aminoglucósidos, digoxina y antiarrítmicos). A su vez, hay que tener en cuenta que la monitorización de los niveles séricos puede ser engañosa porque no refleje las variaciones de la concentración libre o por la acumulación de metabolitos activos. Por ello, es importante evitar los fármacos potencialmente peligrosos y vigilar la posible aparición de toxicidad.

4.3. Dializabilidad de los fármacos

Cuando un paciente con insuficiencia renal que elimina con dificultad un fármaco se somete a un programa de diálisis, puede eliminar con rapidez el fármaco durante la diálisis, bajando los niveles séricos más de lo esperado. En estos casos puede ser necesario administrar una dosis suplementaria después de la diálisis para reponer lo eliminado. Además, la dializabilidad de un fármaco es importante para saber si la diálisis peritoneal o la hemodiálisis lo eliminarán en caso de intoxicación. Para que un fármaco sea dializable se requiere que su peso molecular sea pequeño, que sea soluble en agua, que se una poco a proteínas y que tenga un volumen de distribución pequeño.

Tabla 8-8. Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal

Fármaco	Riesgo	Actitud
Antiinfecciosos		
Aciclovir	Toxicidad en SNC	Reducir dosis
Ácido nalidíxico	Náuseas, vómitos	Evitar
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Reducir dosis y aumentar intervalo
Anfotericina B	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cefaloridina	Nefrotoxicidad	Evitar
Cefalotina	Encefalopatía	Evitar
Cicloserina	Toxicidad	Evitar
Etambutol	Neuropatía óptica	Reducir dosis
Ganciclovir	Toxicidad en SNC	Reducir dosis
Nitrofurantoína	Ineficacia y neuropatía	Evitar
Penicilina	Encefalopatía y convulsiones	Evitar megadosis
Polimixinas	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Rifampicina	Nefrotoxicidad	—
Sulfamidas	Cristaluria	—
Tetraciclinas	Nefrotoxicidad	Evitar o usar doxiciclina
Vancomicina	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Cardiovascular		
Anticoagulantes	Hemorragias	Reducir dosis
Antihipertensores	Mayor efecto	Empezar con dosis bajas
β-bloqueantes	Mayor toxicidad	Reducir dosis o evitar
Colofibrato	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Digoxina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Disopiramida	Acumulación	
Diuréticos ahorradores de K	Hiperpotasemia	Evitar
Diuréticos tiazídicos	Menor eficacia	Evitar
Lidocaína	Neurotoxicidad	Evitar infusiones prolongadas
Potasio	Hiperpotasemia	Utilizar con precaución
Procainamida	Arritmias	Reducir dosis
Quinidina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Sulfinpirazona	Ineficacia	Evitar
SNC		
Analgésicos	Nefrotoxicidad	Evitar abuso
Barbitúricos	Mayor toxicidad	Evitar o reducir dosis
Fenitoína	Disociación total/libre	Monitorizar libre
Litio	Nefrotoxicidad	Reducir dosis
Opioides	Depresión respiratoria	Reducir dosis
Antineoplásicos e inmunosupresores		
Ciclosporina	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cisplatino	Nefrotoxicidad	Evitar dosis altas
Fluorocitosina	Acumulación	
Metotrexato	Nefrotoxicidad	Evitar concentraciones altas prolongadas
Antiinflamatorios		
AINE	Insuficiencia renal	Evitar en lo posible
Fenilbutazona	Nefrotoxicidad	Evitar
Indometazina	Nefrotoxicidad	Evitar
Penicilamina y oro	Nefrotoxicidad	Evitar en lo posible
Salicilatos	Hemorragias y úlceras	Utilizar con precaución
Otros		
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua	Evitar
Cimetidina	Confusión	Reducir dosis
Clorpropamida	Mayor efecto	Evitar o reducir dosis
Corticoides	Retención de sodio y agua	Evitar en IR grave
Probenecida	Ineficacia	Evitar

En la tabla 8-8 se indican los fármacos de uso habitual en los que es necesario dar una dosis suplementaria al finalizar la sesión de hemodiálisis. La eficacia de la hemodiálisis no es la misma que la de la diálisis peritoneal. Asimismo, debe tenerse en cuenta que el aclaramiento de un fármaco por el riñón depende del peso del paciente mientras que el de la hemodiálisis depende de la máquina, por lo que su eficacia será tanto mayor cuanto menos pese el paciente. El hecho de que no sea necesario administrar esta dosis suplementaria no implica que no pueda utilizarse la hemodiálisis en caso de intoxicación. También hay fármacos con eliminación renal importante, como la digoxina, en los que la diálisis elimina muy poca cantidad debido a su gran volumen de distribución y no requieren dosis suplementaria.

II. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO HEPÁTICO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

El hígado es el órgano donde se metaboliza la mayor parte de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo he-

pático suele estar reducida la excreción renal de los fármacos. Asimismo, está aumentado el riesgo de que algunos fármacos como los depresores del SNC o los diuréticos perdedores de potasio puedan provocar una encefalopatía, así como el riesgo de hemorragia por anticoagulantes. Aunque es frecuente que en los enfermos hepáticos deban utilizarse dosis más bajas de numerosos fármacos, el hecho de que la eliminación hepática dependa de múltiples factores que se alteran de forma distinta en cada enfermedad hace difícil prever la dirección e intensidad de los cambios que se van a producir y, por lo tanto, el ajuste de la dosis que se debe realizar.

Las alteraciones en la respuesta a los fármacos en el enfermo hepático pueden deberse a factores farmacocinéticos o farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también su absorción, distribución y excreción renal. El tipo de cambio farmacocinético y su intensidad depende de las características de los fármacos y de las características de la enfermedad hepática.

a) Características del fármaco. El aclaramiento hepático de los fármacos depende de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas del plasma. En función de estos dos parámetros, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (v. cap. 4):

— *Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático.* Tienen una alta fracción de extracción hepática (mayor de 0,7). Su aclaramiento hepático depende críticamente de los factores que alteran el flujo sanguíneo hepático, pero es independiente de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación no restrictiva.

— *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas.* Tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una alta unión a las proteínas del plasma (mayor del 70 %). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero también de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación restrictiva.

— *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica.* Tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una pobre unión a las proteínas del plasma (menor del 30 %). Su aclaramiento hepático depende críticamente de la capacidad metabólica del hepatocito, por lo que algunos, como la antipirina, se utilizan como marcadores farmacológicos de la función hepática.

b) Características de la enfermedad hepática. La enfermedad hepática influye de forma diferente sobre los factores que condicionan la eliminación hepática de los fármacos (tabla 8-9 y fig. 8-2).

Algunos cambios que se producen en los enfermos hepáticos que repercuten sobre la farmacocinética de los fármacos son:

— *Disminución de la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito:* reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción, pero no altera la de los fármacos con alta fracción de extracción (fig. 8-2 A).

— *Disminución de la masa celular:* reduce la eliminación tanto de los fármacos con alta como con baja fracción de extracción (fig. 8-2 B) y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con una alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.

— *Disminución del flujo sanguíneo hepático:* reduce la eliminación de los fármacos con alta fracción de extracción, pero no influye en los fármacos con baja fracción de extracción (fig. 8-2 C).

— *Derivación portosistémica:* disminuye la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción.

— *Capilarización sinusoidal:* la pérdida de fenestraciones, desarrollo de lámina basal y depósitos de macromoléculas en el espacio de Disse hace que el metabolismo del flujo sanguíneo hepático-dependiente de los fármacos poco liposolubles y con una alta unión a las proteínas del plasma pase a ser difusión-dependiente. Además aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por disminución de su primer paso hepático y, cuando afecta el aporte de oxígeno, reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.

— *Hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la α_1-glucoproteína ácida:* reducen la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja fracción de extracción y alta unión a las proteínas del plasma. El efecto neto sobre la eliminación del fármaco dependerá de que este aumento sea mayor o menor que la disminución del metabolismo producida por los otros factores.

Tabla 8-9. Cambios en los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos en algunas alteraciones hepáticas

Enfermedad	Flujo sanguíneo hepático	Masa hepatocelular	Actividad microsómica	Concentración de	
				Albúmina	Bilirrubina
Cirrosis					
Moderada	#	ø, "	ø	ø, #	ø, "
Grave	# #	#	#	#	" "
Hepatitis					
Vírica	ø, "	ø, #	#	ø, #	ø, "
Alcohólica	ø, #	", ø, #	#	ø, #	" "

#: disminución; ": aumento; ø: sin cambio.

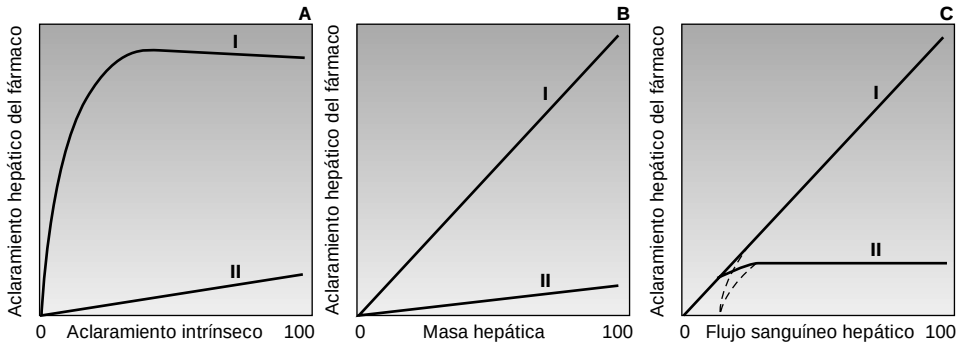


Fig. 8-2. Influencia de la reducción en la cantidad de enzimas o su actividad, es decir, en su aclaramiento intrínseco (A), en la masa celular hepática (B) o en el flujo sanguíneo hepático (C), sobre el aclaramiento hepático de un fármaco con alta (I) y baja (II) fracción de extracción.

— *Obstrucción biliar:* reduce la eliminación de los fármacos que se excretan por la bilis, pero no está claro si afecta el metabolismo de los fármacos ya que los cambios que se observan pueden deberse a alteraciones simultáneas de la capacidad metabólica o de la unión a las proteínas del plasma.

— *Disminución de la función renal:* se produce con frecuencia, incluso con alteraciones hepáticas moderadas, aunque suele pasar inadvertido porque el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta los fármacos que se eliminan preferentemente por el riñón, pero también los que se eliminan simultáneamente por metabolismo y excreción renal.

c) Absorción. Suele observarse un aumento en la absorción de los fármacos con un primer paso hepático importante (v. tabla 4-1). El aumento en la absorción se debe a la disminución del primer paso hepático que se produce como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático, lo que permite que llegue más fármaco a la circulación sistémica (tabla 8-10).

Además, el primer paso hepático disminuye como consecuencia del desvío, extrahepático o intrahepático, de parte de la sangre portal hacia la circulación sistémica, aumentando la cantidad de fármaco que se sustrae del primer paso hepático. Así, por ejemplo, en el caso de un fármaco con una fracción de extracción de 0,8, el desvío del 50 % de la sangre portal a la cava aumenta la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica del 20 al 60 %.

Esta disminución del primer paso hepático se observa incluso cuando no hay ninguna alteración del metabolismo hepático. Por ejemplo, en una esquistosomiasis en que la función hepática está conservada, pero hay una derivación portocava, se observa un aumento de la biodisponibilidad del niridazol que puede provocar toxicidad neuropsiquiátrica. En la práctica es difícil saber cuánto aumento de la biodisponibilidad observada para algunos fármacos (tabla 8-10) se debe a disminución del metabolismo y cuánto a derivación portosistémica.

El aumento en la absorción multiplica el efecto de la disminución en la eliminación. Por ejemplo, el área bajo la curva de niveles plasmáticos de la pentazocina aumenta al doble cuando se administra por vía intravenosa por disminución del metabolismo, pero cuando se administra por vía oral aumenta ocho veces (cuatro veces por aumento de su absorción, multiplicado por dos veces por disminución de la eliminación).

d) Distribución. En los enfermos hepáticos puede haber una disminución de grasa que reduzca el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y un aumento del contenido hídrico que aumente el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. Sin embargo, las principales alteraciones en el volumen de distribución se deben a la disminución en la unión a las proteínas del plasma debido a la existencia de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la α_1-glucoproteína ácida que produce un aumento del volumen de distribución (tabla 8-11). Es más frecuente observar alteraciones en la unión a proteínas en los procesos crónicos (como la cirrosis) que en los agudos (como en la hepatitis vírica).

La fracción libre de diazepam y tolbutamida se correlaciona con la concentración de albúmina, la de eritromicina con la de α_1-glucoproteína y la de fenitoína con la de bilirrubina. La influencia de la hipoalbuminemia puede ser selectiva ya que afecta el diazepam pero no la digitoxina. La bilirrubina se une a la albúmina en el sitio I y compite con la unión de los fármacos ácidos que se unen a este mismo sitio. La unión a la α_1-glucoproteína ácida puede estar reducida por disminución de su concentración (disopiramida, eritromicina u oxprenolol) o de su afinidad (penbutolol).

e) Metabolismo. Los fármacos con una *alta fracción de extracción* (mayor de 0,7) son poco sensibles a las variaciones de la actividad enzimática y dependen principalmente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática (fig. 8-2). Por ello, el aclaramiento de la lidocaína o la petidina está más afectado en la cirrosis que en la hepatitis vírica (tabla 8-10). Además, la disminución del aclaramiento de propranolol y lidocaína se ha relacionado con la capilarización sinusoidal. Los fármacos con alta fracción de extracción tienen un primer paso hepático importante cuando se administran por vía oral, por lo que la enfermedad hepática suele aumentar su biodisponibilidad por disminución del primer paso hepático (tabla 8-10). Por ello, el aumento de niveles plasmáticos (expresado por una mayor área bajo la curva o por un mayor nivel estable) es más intenso por vía oral que por vía parenteral, ya que se multiplica el aumento de la biodisponibilidad por la disminución en la eliminación. Como consecuencia, la reducción de la dosis de los fármacos con primer paso hepático deberá ser mayor por vía oral que por vía parenteral.

Tabla 8-10. Influencia de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de algunos fármacos

Fármaco	Fracción de extracción	Unión a proteínas (%)	Enfermedad hepática	Vía	% de cambio en f o fl	% de cambio en Cl
A. Flujo sanguíneo hepático dependiente						
Clormetiazol	0,9	64	Cirr.	Oral	f: + 1.000	– 94
			Cirr.	IV	—	– 29
Labetalol	0,7	50	Cirr.	Oral	f: + 91	– 62
			Cirr.	IV	—	– 26
Lidocaína	0,7	45-80	Cirr.	IV	—	– 40
			HAV	IV	—	– 3, – 35
Metoprolol	—	—	Cirr.	—	—	– 24
Morfina	0,5-0,75	35	Cirr.	—		– 7
Pentazocina	0,8	60-70	Cirr.	Oral	f: + 278	– 46
Petidina	0,5	65-75	Cirr.	Oral	f: + 81	– 36
			Cirr.	Oral	f: + 40	– 58
			Cirr.	IV	—	– 50
			HAV	IV	—	– 9, – 49
Propoxifeno	0,95	78	Cirr.	—		– 45
Propranolol	0,64	93	Cirr.	Oral	f: + 42	– 33
			Cirr.	IV	—	– 52
			HAV	IV	—	– 46
Verapamilo	—	90	Cirr.		—	– 65
B. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas dependientes						
Clindamicina	0,23	93	Cirr.	IV	—	– 59
			HC	IV	—	– 26
			HAV	IV	—	– 2
Clordiazepóxido	—	—	Cirr.	IV	—	– 50
			HAV	IV	—	– 66
Clorpromazina	0,22	98	Cirr.	—	fl : 0?	+ 47
Diazepam	0,03	98	Cirr.	IV	fl: + 210	– 50
			Cirr.	IV	—	– 51
			HAV	IV	—	– 42
Digitoxina	0,005	97	—	—	—	—
Fenitoína	0,03	90	HAV	IV	fl: + 27	+ 18
Lorazepam	—	—	Cirr.	IV	fl: + 68	+ 8
			HAV	—	fl: + 32	– 1
Oxazepam	—	—	Cirr.	Oral	fl: + 16	+ 14
Quinidina	0,27	82-90	Cirr.	—	—	0
Tiopental	0,28	72-86	Cirr.	—		+ 13
Tolbutamida	0,02	95	HAV	IV	fl: + 28	+ 44
Warfarina	0,003	99	HAV	Oral	fl: 0	0
			HAV	Oral	fl: 0	+ 21
C. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas independientes						
Ampicilina	—	—	Cirr.	IV	—	– 18
Antipirina	0,07	10	Cirr.	IV	—	– 69
			Cirr.	Oral	—	– 54
			HC	Oral	—	– 59
			HAV	Oral	—	– 37
			HAV	Oral	—	– 33
Cloranfenicol	0,28	60-80	HAV	IV	—	– 46
Hexobarbital	0,16	—	Cirr.	IV	—	– 62
			Cirr.	IV	—	– 43
			HAV	IV	—	– 46
Paracetamol	0,43	< 5	Cirr.	—	—	– 50
Teofilina	0,09	50-60	Cirr.	Oral	fl: + 102	– 70
			Cirr.	IV	fl: + 33	– 32

Cirr.: cirrosis; Cl: aclaramiento; HAV: hepatitis aguda vírica; f: fracción de absorción; fl: fracción libre; HC: hepatitis crónica.

Tabla 8-11. Fármacos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en la enfermedad hepática

Ácido valproico	Oxprenolol
Clonazepam	Penbutolol
Diazepam	Propranolol
Disopiramida	Quinidina
Eritromicina	Salicilatos
Etomidato	Sulfadiazina
Fenilbutazona	Sulfisoxazol
Fenitoína	Tiopental
Morfina	Tolbutamida
Naproxeno	Verapamilo

El metabolismo de los fármacos con *baja fracción de extracción* (menor de 0,3) disminuye con la masa hepática y con la capacidad metabólica hepática, pero es independiente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático (v. fig. 4-15). Los que se unen poco a las proteínas del plasma (< 20 %) son insensibles a las variaciones en la unión a proteínas, por lo que pueden utilizarse (p. ej., la antipirina) para valorar la capacidad metabólica hepática. En general, el aclaramiento de estos fármacos suele estar reducido (tabla 8-10), por lo que se requieren dosis menores, pero no hay diferencias entre la vía oral y la parenteral. Cuando se unen mucho a las proteínas del plasma, es posible que la disminución de la unión a proteínas que produce la hipoalbuminemia y/o la hiperbilirrubinemia contrarreste la disminución de la capacidad metabólica, observándose disminución (digitoxina, mexiletina, midazolam y eritromicina) o aumento (fenitoína y tolbutamida) e incluso no se observa ningún cambio (naproxeno) del aclaramiento (tabla 8-10). El aumento del aclaramiento puede reducir la concentración plasmática total, pero debe recordarse que la concentración libre se mantiene (v. fig. 4-17), por lo que no debe modificarse la dosis, ya que su aumento podría producir efectos tóxicos.

En cuanto a los *procesos metabólicos,* suelen estar más afectados los oxidativos (de localización centrolobulillar) que los de conjugación (de localización periportal) o que la excreción biliar. Como consecuencia, la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo estará afectada por el aporte de oxígeno y la existencia de hipoxia y anemia. La disminución del metabolismo oxidativo de la antipirina se ha relacionado con la capilarización sinusoidal y la reducción en el aporte de oxígeno y el de la cafeína con la capilarización sinusoidal y la reducción de la masa celular. Los efectos sobre la glucuronidación son menos claros, ya que está reducida la de morfina, cloranfenicol, paracetamol, zomepiraco, naproxeno y zidovudina, pero no la de furosemida, ciramadol, temazepam, lorazepam, oxazepam, mentol o ketoprofeno. En cuanto a la acetilación está reducida la de isoniazida, procainamida y sulfadimidina. La sulfatación de la ciprofloxacina no está alterada, pero la del paracetamol está reducida. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo, no sólo del fármaco original, sino de sus metabolitos activos (como sucede con el diazepam y el nordiazepam), lo que aumenta todavía más los efectos. También está reducido el metabolismo extrahepático de algunos fármacos como la succinilcolina por reducción de la síntesis de colinesterasa plasmática.

Además de reducir el aclaramiento (tabla 8-10) la enfermedad hepática puede alargar la semivida de eliminación (tabla 8-12), tanto por aumento del volumen de distribución (secundario a la disminución de la unión a proteínas), como por reducción del aclaramiento. El alargamiento de la semivida de eliminación hace que tarde más tiempo en alcanzarse el nivel estable (y, por lo tanto, el efecto máximo) y en desaparecer los efectos.

La mayor parte de los datos comentados anteriormente se han obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica activa, pero hay pocos datos sobre la influencia de procesos agudos y de estadios avanzados de la enfermedad. En general, debe considerarse que el metabolismo dependiente del flujo hepático y oxidativo se verá tanto más afectado cuanto más avanzada sea la enfermedad, por lo que deberá reducirse más la dosis en los pacientes que presenten ascitis, ictericia o encefalopatía. Por ejemplo, la eliminación de la teofilina está poco afectada en la cirrosis leve (Child-A), pero disminuye drásticamente en la cirrosis avanzada (Child-C), lo que obliga a reducir la dosis al 25 %. La alteración del metabolismo también puede ser más acusada en las fases de descompensación aguda, especialmente si se acompañan de hipoxia y/o insuficiencia cardíaca. Además, debe valorarse la influencia que puede tener la exis-

Tabla 8-12. Efecto de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de algunos fármacos

Semivida prolongada	Semivida inalterada
Amobarbital	Ácido paraaminosalicílico
Carbenicilina	Ácido salicílico
Clindamicina	Ampicilina
Cloranfenicol	Clorpromazina
Diazepam	Colchicina
Fenilbutazona[a]	Cotrimoxazol
Fenitoína[a]	Dicumarol
Fenobarbital	Digitoxina
Hezobarbital	Digoxina
Isoniazida	Fenilbutazona[a]
Lidocaína	Fenitoína[a]
Lincomicina	Lorazepam
Meprobamato	Oxazepam
Paracetamol	Pentobarbital[a]
Pentobarbital[a]	Prednisona[a]
Petidina	Tolbutamida[a]
Prednisona[a]	
Procainamida	
Rifampicina	
Teofilina	
Tolbutamida[a]	

[a] Unos estudios han demostrado un alargamiento de la semivida y otros, no.

tencia de anemia, de alcohol (en los cirróticos) y la coadministración de fármacos que puedan alterar el flujo sanguíneo hepático, provocar o inhibir el metabolismo, o alterar la unión a proteínas. Otro aspecto que debe valorarse es la existencia de colestasis o de alteraciones renales, ya que la eliminación habitualmente conservada de los fármacos que se metabolizan en el hígado, pero se excretan simultáneamente por el riñón o la bilis, puede reducirse drásticamente si se alteran también estos otros mecanismos.

f) Excreción biliar. La excreción biliar de los fármacos no suele estar alterada en la enfermedad hepática hepatocelular, excepto cuando hay colestasis de origen hepático. Las consecuencias de las alteraciones de la excreción biliar dependen de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis (tabla 8-13), la forma activa o inactiva en que lo haga y la existencia de circulación enterohepática o no. En el caso de la rifampicina, ácido fusídico, doxorubicina o vincristina, que se excretan de forma importante por la bilis, éstos pueden alcanzar niveles tóxicos, por lo que debe reducirse la dosis. Por el contrario, la relevancia es menor cuando el fármaco se excreta también por el riñón. Por ejemplo, en el caso de la ampicilina y la digoxina no se requiere ajuste de la dosis cuando hay colestasis, aunque se ha descrito algún caso de intoxicación por digoxina al cerrar el tubo en T de drenaje biliar. Sin embargo, cuando hay insuficiencia renal asociada a colestasis aumenta el riesgo de toxicidad, siendo preciso reducir la dosis de digoxina y evitar la oxitetraciclina y la tetraciclina.

Tabla 8-13. Excreción biliar de algunos fármacos

Fármaco	Bilis/plasma	Porcentaje de la dosis (%)/tiempo (h)
Acebutolol	60-100	6/24
Ampicilina	8,8	
Carbenoxolona		50-70/48
Cefamandol	6,4	
Cefoperazona		19-36/24
Cloranfenicol	2,0	2,7/24
Clortetraciclina	4,0	
Desmetilclortetraciclina	20-30	
Digitoxina		7/24
Digoxina	20,0	16/24
Doxiciclina	8,8	4/24
Estradiol		52/12
5-Fluorouracilo	2,0	
Hidrocortisona		4/24
Indometazina		15/24
Metronidazol	1,3	
Nafcilina	19-60	
Pivampicilina	2,0	
Practolol	4,0	23-40/48
Rifampicina		25/12
Terbutalina	3,0	
Testosterona		13/48
Vincristina		22/24

g) Excreción renal. La cirrosis se acompaña de alteraciones de la función renal que producen retención de sodio y agua, y reducen el aclaramiento renal de algunos fármacos como furosemida, bumetanida, cimetidina, ranitidina o metronidazol, lo que unido a la disminución en el metabolismo hepático reduce el aclaramiento total pudiendo originar efectos excesivos. Esta reducción de la función renal puede verse reflejada inadecuadamente por el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica, debido a la disminución de su síntesis por disminución de la masa muscular.

1.2. Factores farmacodinámicos

La respuesta a los fármacos puede estar alterada también por factores que aumentan el efecto de los fármacos o reducen su acceso al lugar de acción. Por ejemplo, se observa un mayor efectos sobre el SNC de los fármacos depresores del SNC como opioides, barbitúricos o benzodiazepinas, y de otros como clorpromazina, inhibidores de la MAO, amitriptilina y cimetidina, sin que esté claro cuánto se debe a aumento en la sensibilidad de los receptores y cuánto a aumento de la concentración libre o a aumento de la permeabilidad de la BHE. El mayor efecto de las benzodiazepinas puede atribuirse a mayor sensibilidad de los receptores GABAérgicos, pero no se ha podido demostrar un aumento de receptores benzodiazepínicos y el menor efecto cronotrópico de la isoprenalina se relaciona con una disminución de receptores β, pero no se han observado cambios en la respuesta de los receptores de enalapril, encainida, nifedipino y nisoldipino, cuyo mayor efecto debe atribuirse al aumento de los niveles plasmáticos.

La sensibilidad a los anticoagulantes orales está aumentada por disminución de la síntesis de factores de la coagulación (lesiones hepatocelulares) o disminución de la absorción de vitamina K (obstrucción biliar). La sensibilidad a los diuréticos está reducida por su menor acceso a las células del túbulo renal. El mayor efecto del tiopental, la fenitoína y la carbenoxolona puede atribuirse al aumento de la fracción libre y el mayor efecto de la cimetidina a un mayor paso al SNC. Los diuréticos perdedores de potasio y los fármacos que producen estreñimiento (anticolinérgicos, opioides y sales de aluminio) pueden desencadenar un coma hepático, los AINE pueden desencadenar un síndrome hepatorrenal y el paracetamol produce hepatotoxicidad a dosis relativamente bajas en pacientes alcohólicos.

2. Hepatotoxicidad de los fármacos

El hígado es un órgano de eliminación en que numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones que pueden producir efectos tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. La hepatotoxicidad de los fármacos puede ser hepatocelular o citotóxica, colestásica, o mixta (tabla 8-14) y su instauración puede ser aguda o

Tabla 8-14. Características de la hepatotoxicidad por fármacos

Lesión	SGOT, SGPT	Fosfatasas alcalinas	Colesterol	Cuadro clínico	Mortalidad
Citotóxica					
Necrosis	++++	+	0	Hepatitis vírica	Alta
Esteatosis	++	+	0	Hígado graso	Alta
Colestásica					
Hepatocanalicular	+	+++	+++	Ictericia obstructiva	Baja
Canalicular	+	+	+	Ictericia obstructiva	Baja
Mixta	+/+++	+/+++	+/0	Hepatitis vírica/ ictericia obstructiva	Variable

SGOT: transaminasa glutamicooxalacética sérica; SGPT: transaminasa glutamicopirúvica sérica.

crónica. La gravedad varía desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una sintomatología moderada, grave e incluso mortal. El mecanismo hepatotóxico puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente, con un período de latencia corto, suele producir un cuadro necrótico o esteatótico, es dosis-dependiente, predecible y reproducible, aunque puede depender de factores coadyuvantes, como el alcoholismo. El idiosincrásico (alérgico o relacionado con la formación de metabolitos tóxicos) suele ser menos frecuente, con períodos de latencia más largos, mayor variedad de afectación hepática, es dosis-independiente y no predecible ni reproducible. Los fármacos son responsables del 5 % de las ictericias y del 10 % de las hepatitis diagnosticadas en hospitales. La hepatotoxicidad representa el 6 % de todas las reacciones adversas y el 12 % de las muertes por medicamentos. Los fármacos que producen con más frecuencia efectos hepatotóxicos son halotano, clorpromazina, anticonceptivos orales, cotrimoxazol y AINE, y los más implicados en casos letales son halotano, antituberculosos y clorpromazina. La clasificación clínicamente más importante tiene en cuenta el tipo de lesión hepática y su carácter directo o idiosincrásico (tabla 8-15).

a) Paracetamol y analgésicos antiinflamatorios. La hepatotoxicidad secundaria a la ingesta aguda y masiva de *paracetamol* con fines suicidas es la principal causa de hepatitis aguda tóxica en Gran Bretaña y en nuestro país ha ido aumentando con el consumo de paracetamol. A dosis analgésicas, el paracetamol se metaboliza rápida y completamente por conjugación con ácido glucurónico y sulfato, pero a dosis más altas y/o cuando hay depleción de glutatión (p. ej., por malnutrición y en el alcohólico crónico), se acumulan metabolitos tóxicos que provocan la muerte del hepatocito. Es agravada por inductores, como el alcohol y la fenitoína, y por el déficit de vitamina E. Los *salicilatos* aumentan las transaminasas en el 60 % de los pacientes cuando se utilizan a dosis mayores de 2 g/día y niveles séricos mayores de 250 mg/l; este efecto es más frecuente en mujeres jóvenes con lupus eritematoso. En los niños, los salicilatos pueden producir el síndrome de Reye que se caracteriza por una esteatosis hepática aguda microvesicular e hiperamoniemia grave. La *fenilbutazona* produce necrosis hepatocelular acompañada con frecuencia de colestasis, que aparece a las 4 semanas de tratamiento y que se acompaña en el 50 % de los casos de manifestaciones de hipersensibilidad. También se han descrito casos de necrosis hepatocelular con colestasis en pacientes tratados con indometazina (frecuentemente acompañados de manifestaciones de hipersensibilidad), ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindaco y diclofenaco.

b) Halotano y otros anestésicos. La hepatotoxicidad del *halotano* puede ser directa o inmunológica. La reexposición en individuos con una respuesta inmunológica alterada provoca un ataque inmunológico que produce la lesión hepática. Aunque puede haber alteraciones bioquímicas asintomáticas en el 20 % de los pacientes, los casos graves se observan en 1 de cada 22.000-35.000 exposiciones. La ictericia es más frecuente en pacientes que han estado expuestos al halotano más de una vez en un intervalo inferior a 28 días, en mujeres obesas y en pacientes con historia previa de alergia, mientras que es muy rara en niños. Otros anestésicos, como el enflurano, también producen necrosis aguda que puede ser cruzada con el halotano.

c) Antituberculosos y otros antimicrobianos. La hepatotoxicidad de la *isoniazida* se debe a la acumulación de metabolitos reactivos en pacientes con un determinado patrón metabólico genéticamente establecido que se ve favorecida por la inducción de la oxidación microsómica y retrasada por la acetilación rápida. Aunque se observa una elevación asintomática de la alanín-aminotransferasa en el 10-20 % de los pacientes, la hepatitis con ictericia se observa en 1 de cada 1.000 pacientes y aparece en los 3 primeros meses de tratamiento. Es más frecuente en el anciano, en los alcohólicos cuando se asocia a rifampicina y tiene carácter cruzado con etionamida y pirazinamida. La isoniazida produce también reacciones granulomatosas y hepatitis crónica activa. La hepatotoxicidad de la *pirazinamida* es dosis-dependiente con una frecuencia del 60 % a dosis de 60 mg/kg/día que disminuye al 2 % a dosis de 20-40 mg/kg/día. La *rifampicina* y el *ácido fusídico* reducen la excreción de bilirrubina, por lo que suelen aumentar la bilirrubina sérica las 2-3 primeras semanas de tratamiento. El *ketoconazol* produce anomalías bioquímicas asintomáticas en el 5-10 % de los pacientes y necrosis hepatocelular idiosincrásica en 1 de cada 15.000 pacientes; aparece a las 2-26 semanas de tratamiento y no se acompaña de manifestaciones de hipersensibilidad. La *eritromicina,* especialmente el estolato, pero también otras sales, produce colestasis que empieza a los 7-14 días de tratamiento, suele acompañarse de dolor abdominal y es muy rara en niños. También la *nitrofurantoína* produce colestasis, que suele acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad y hepatitis crónica activa tras varios meses de tratamiento, especialmente en mujeres, que puede acompañarse de un síndrome de tipo lupus. Las *sulfamidas* producen lesiones hepatocelulares a veces con colestasis, que suelen acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad; también producen hiperbilirrubinemia en el recién nacido por desplazamiento de la bilirrubina de su unión a la albúmina. Las *tetraciclinas* producen esteatosis especialmente en mujeres embarazadas con pielonefritis a las que se administraron dosis altas intravenosas (la insuficiencia renal reduce su eliminación).

d) Clorpromazina y otros neuropsicofármacos. La *clorpromazina* y otros neurolépticos producen hepatitis colestásica en 1-5 de cada

Tabla 8-15. Ejemplos de fármacos hepatotóxicos

Fármaco	Hepatotoxicidad	
	Directa	Idiosincrásica
1. *Aguda*		
Hepatocelular	Metotrexato Paracetamol Salicilatos Tetraciclinas	Ácido tienílico[a] Cimetidina Dantroleno Disulfiram Fenitoína[a] Halotano[a] Iproniazida Isoniazida Ketoconazol Metildopa Metoxifluorano[a] Pirazinamida Progabida Propiltiouracilo Quinidina[a] Salicilatos Valproato
Mixta	Ciclosporina	Alopurinol Amitriptilina[a] Captopril[a] Carbamazepina[a] Fenilbutazona[a] Ibuprofeno[a] Imipramina[a] Indometazina[a] Naproxeno[a] Ranitidina[a] Sulfamidas[a]
Colestásica (sin hepatitis)	Azatioprina Novobiocina	Clorpromazina[a] Clorpropamida Cloxacilina Dextropropoxifeno Eritromicina Nitrofurantoína[a]
Hiperbilirrubinemia		
Por disminución de la eliminación	Ácido fusídico Anabolizantes Andrógenos Anticonceptivos Rifampicina	—
Por desplazamiento de la albúmina	Salicilatos	—
Hemólisis (con déficit de G-6-PD)	Sulfamidas —	Sulfamidas Metildopa
2. *Crónica*		
Hepatitis crónica activa	—	Dantroleno Isoniazida Metildopa Nitrofurantoína
Fibrosis/cirrosis	Hipervitaminosis A Metotrexato	—
Esteatonecrosis (tipo hepatitis alcohólica)	—	Amiodarona Perhexelina
Lesiones vasculares	Anticonceptivos orales Azatioprina Dacarbazina	—
Adenomas y carcinomas hepáticos	Anticonceptivos orales Esteroides anabolizantes	—

[a] Suelen acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad como anticuerpos, eosinofilia y/o fiebre, exantema y linfadenopatía.

1.000 pacientes; la ictericia aparece a las 2-4 semanas de tratamiento, suele acompañarse de fiebre y eosinofilia, y remite a las 8 semanas de suprimir el fármaco. Tiene carácter cruzado con otras fenotiazinas. Los *antidepresivos* tricíclicos (como amitriptilina e imipramina) producen con cierta frecuencia (de 0 al 25 %) alteraciones de las transaminasas séricas y, ocasionalmente, hepatotoxicidad hepatocelular que se acompaña con frecuencia de fiebre y eosinofilia, tiene ocasionalmente un componente colestásico y tarda meses en recuperarse. También se han descrito casos de hepatotoxicidad mixta con otros antidepresivos como maprotilina, dotiepina y mianserina. La *iproniazida* produce necrosis hepática que ha restringido el uso de este inhibidor de la MAO. Los *antiepilépticos* producen con frecuencia alteraciones asintomáticas de las transaminasas que no requieren modificar el tratamiento. La fenitoína produce ocasionalmente necrosis hepatocelular que aparece a las 4-8 semanas de tratamiento y suele ir acompañada de fiebre, exantema y linfoadenopatía. La hepatotoxicidad por carbamazepina es menos frecuente, aparece a las 6-8 semanas de tratamiento, suele acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad y suele tener un componente colestásico. Por el contrario, la hepatotoxicidad por *valproato* no suele acompañarse de hipersensibilidad y es más frecuente en niños menores de 2 años tratados con inductores (1 de 500), mientras que es muy rara en adultos y en monoterapia (1 de 300.000). El *dantroleno* produce anomalías bioquímicas en el 1,8 % e ictericia en el 0,6 % de los pacientes. Puede producir necrosis hepatocelular y hepatitis crónica activa.

e) Metildopa y otros fármacos cardiovasculares. La *metildopa* produce una necrosis hepatocelular grave o una alteración similar a la de una hepatitis crónica activa autoinmune, especialmente cuando a pesar de las primeras manifestaciones de hepatotoxicidad se continúa el tratamiento durante meses. La *amiodarona* aumenta las transaminasas en el 25 % de los pacientes y produce un cuadro de esteatonecrosis similar a una hepatitis alcohólica. Aparece tras varios meses de tratamiento, especialmente cuando se utilizan dosis mayores de 600 mg/día, y suele acompañarse de depósitos corneales, fibrosis pulmonar, neuropatía y alteraciones tiroideas; la recuperación tras la supresión de la amiodarona suele tardar varios meses. De forma similar, la *perhexelina* aumenta las transaminasas en el 25-50 % de los pacientes y produce un cuadro de esteatonecrosis que aparece tras meses y a veces años de tratamiento, su mortalidad es alta (50 %), suele acompañarse de neuropatía y es más frecuente cuando se utilizan dosis totales de 45 a 200 g, especialmente en pacientes con pobre capacidad de hidroxilación, lo que restringe su utilización. El *captopril* puede producir necrosis hepatocelular asociada a un componente colestásico, que suele acompañarse de manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad y que es más frecuente cuando se utilizan dosis mayores de 200 mg/día.

f) Antineoplásicos e inmunodepresores. Los *antineoplásicos* e *inmunodepresores* producen hepatotoxicidad predecible: la 6-mercaptopurina y la mitramicina producen necrosis hepatocelular; la L-asparraginasa, azaserina y azacitidina, esteatosis; la ciclosporina, un cuadro mixto hepatocelular/colestásico, y la azatioprina y novobiocina, colestasis. También se han descrito alteraciones vasculares hepáticas con azatioprina (más frecuente en pacientes trasplantados, varones y que re-

cibían corticoides), 6-mercaptopurina, tioguanina, la asociación de ciclofosfamida con ciclosporina, la radioterapia y la radioterapia asociada a ciclofosfamida. La administración continuada de *metotrexato* para el tratamiento de la psoriasis o de la artritis reumatoidea produce lesiones hepatocelulares habitualmente asintomáticas, pero que van produciendo una fibrosis que termina en cirrosis.

g) Anticonceptivos y esteroides anabolizantes. Cuando se utilizan de forma continuada durante años pueden producir adenomas ricamente vascularizados que suelen ser asintomáticos, producir dolor abdominal (que se ha confundido con colecistitis, úlcera péptica, infarto de miocardio y hernia de hiato) y, en ocasiones, hemoperitoneo o ictericia por obstrucción biliar. También se ha observado mayor riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes que han tomado anticonceptivos durante más de 5 años y en pacientes tratados durante años con altas dosis de esteroides anabolizantes. Los anticonceptivos orales pueden producir trombosis de venas hepáticas y síndrome de Budd-Chiari. Asimismo, los andrógenos, los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos orales reducen la excreción de la bilirrubina al canalículo.

h) Otros fármacos hepatotóxicos. El *disulfiram* produce necrosis hepatocelular con un elevado aumento de las transaminasas, que aparece a las 2-8 semanas de tratamiento, y que puede ser fatal si, en el contexto de las posibles alteraciones hepáticas del paciente alcohólico, no se piensa en su origen yatrógeno. Algunos *antidiabéticos orales,* como la clorpropamida y la tolbutamida, producen hepatitis colestásica. La ingesta de altas dosis de *vitamina A* (más de 50.000 UI/día) durante más de 2 años puede originar una acumulación de grasa perisinusoidal y cirrosis, especialmente en pacientes con alteraciones renales. Algunos preparados de *hierbas medicinales* que contengan alcaloides de la pirrolicidina (especialmente de las familias heliotropo, crotalaria y senecio) producen lesiones vasculares hepáticas.

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo hepático

Los pacientes con enfermedad hepática tienen una frecuencia 2-3 veces mayor de reacciones adversas que la población general. Al utilizar fármacos en el enfermo hepático nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta porque esté reducida su eliminación, o porque esté aumentada la sensibilidad, y que el fármaco pueda empeorar la función hepática. Al valorar el riesgo, debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado posee una gran reserva funcional y, en general, las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias serán mayores en los fármacos con un índice terapéutico pequeño. En la tabla 8-16 se resumen los principales fármacos cuyo uso en pacientes con enfermedad hepática implica un claro riesgo, por lo que deben evitarse, utilizarse a dosis más bajas, y monitorizar sus efectos (y cuando sea posible, sus niveles plasmáticos), especialmente en pacientes que tienen ascitis, ictericia y/o encefalopatía.

4. Ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática

Los criterios comentados anteriormente permiten predecir la mayor o menor influencia de una determinada patología sobre un determinado fármaco en función del tipo de patología (grado de afectación de la masa celular, flujo sanguíneo hepático, capacidad metabólica y presencia de hipoalbuminemia y/o hiperbilirrubinemia), y de las características del fármaco (que sea flujo sanguíneo hepático-dependiente, capacidad metabólica-dependiente y/o unión a proteínas-dependiente). Sin embargo, hay numerosas situaciones intermedias e influencias que hacen difícil estimar con mayor precisión el grado de alteración farmacocinética y, por tanto, la actitud a tomar.

No hay un parámetro que valore globalmente la función hepática y permita estimar su repercusión sobre la eliminación de los fármacos, como se hace con el aclaramiento de creatinina en los enfermos renales. En algunos casos en los que se conoce el o las enzimas que intervienen en el metabolismo de un determinado fármaco pueden utilizarse pruebas farmacológicas específicas que valoren la actividad de dicha enzima. Sin embargo, es frecuente que la eliminación de un fármaco dependa de la actividad de varias enzimas, y también del flujo sanguíneo hepático, de la unión a las proteínas del plasma, y de la excreción biliar y renal, lo que limita la utilidad de estas pruebas farmacológicas.

En la práctica deben seguirse reglas generales como evitar y usar con precaución los fármacos en los que se ha constatado la existencia de un riesgo en los enfermos hepáticos (tabla 8-16), utilizar en general dosis más bajas de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas. Las dosis deberían ser 50 a 90 % más bajas para los fármacos con un primer paso hepático importante cuando se dan por vía oral y un 50 % más bajas cuando se dan por vía parenteral. También deberían ser un 50 % más bajas para los fármacos con una baja fracción de extracción, tanto por vía oral como parenteral. Hay tablas sobre la dosificación de fármacos concretos en el enfermo hepático (Hebert, 1997).

III. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO CARDIOVASCULAR

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

En la insuficiencia cardíaca hay una disminución del flujo sanguíneo que llega a los tejidos, incluidos los órganos de excreción como el hígado y el riñón. Por ello están reducidos tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, por lo que puede ser necesario reducir la dosis inicial y la de mantenimiento. Además, hay fármacos que provocan arritmias, reducen la contractilidad cardíaca o el flujo coronario o provocan hipotensión, los cuales deben evitarse o utilizarse con precaución en el paciente con enfermedades cardiovasculares.

Tabla 8-16. Ejemplos de fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática

Fármaco	Observaciones
AINE	Riesgo de síndrome hepatorrenal. Evitar o reducir dosis
Aminoglucósidos	Mayor riesgo de nefrotoxicidad, especialmente si hay síndrome hepatorrenal. Monitorizar
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragias en pacientes con cirrosis (menos factores de coagulación) o ictericia obstructiva (menos vitamina K). Evitar o monitorizar
Atenolol	Riesgo de deterioro renal en cirróticos. Preferir propranolol a dosis bajas
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua por menor metabolismo y mayor fracción libre. Evitar
Cimetidina	Inhibición enzimática. Preferir ranitidina, reduciendo la dosis si hay cirrosis avanzada o alteración renal
Cloranfenicol	Riesgo de alteraciones hematológicas cuando hay ascitis e ictericia por menor eliminación. Evitar
Clormetiazol	Riesgo de toxicidad por mayor primer paso hepático y menor metabolismo. Reducir dosis
Depresores del SNC	Pueden precipitar encefalopatía en pacientes con precoma hepático por depresión respiratoria, mayor sensibilidad del SNC y disminución del metabolismo. Evitar. Preferir fármacos pocos sedantes
(Morfina, barbitúricos, clorpromazina e inhibidores de la MAO) (Petidina y diazepam)	Riesgo de encefalopatía por disminución del metabolismo. Evitar dosis múltiples. Preferir oxazepam, lorazepam o temazepam
Diuréticos perdedores de potasio	Riesgo de encefalopatía en pacientes cirróticos con edemas y ascitis por hipopotasemia y alcalosis hipoclorémica. Evitar o asociar a ahorradores
Ergotamina	Ergotismo en pacientes con HAV e ictericia por disminución de su metabolismo. Evitar
Fenitoína	Alteraciones cerebelosas en pacientes con síndrome hepatorrenal por disminución del aclaramiento y aumento de la fracción libre. Monitorizar concentración libre
Hipoglucemiantes orales	Riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas) y de acidosis (biguanidas) por disminución de su metabolismo. Evitar en lo posible
Lidocaína	Riesgo de convulsiones por disminución de la eliminación en la cirrosis. Monitorizar
Niridazol	Riesgo de toxicidad en bilharziasis por disminución del primer paso hepático
Pancuronio	Menor efecto (requiere mayor dosis inicial), pero más prolongado (riesgo de toxicidad tras dosis múltiples)
Paracetamol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad. Evitar dosis superiores a 4 g/día en alcohólicos
Pirazinamida y rifampicina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad por disminución de la eliminación. Reducir dosis
Teofilina	Riesgo de convulsiones por disminución del metabolismo. Monitorizar
Tiopental	Mayor efecto por mayor fracción libre. Vigilar
d-Tubocurarina y succinilcolina	Mayor efecto por disminución de la síntesis de esterasas plasmáticas
Vitamina D	Ineficacia por menor hidroxilación. Administrar 25-hidroxivitamina D

HAV: hepatitis aguda vírica.

1.1. Factores farmacocinéticos

a) Absorción. La disminución del flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal producidas por el aumento del tono simpático reducen la velocidad de absorción de algunos fármacos, por lo que pueden provocar niveles máximos más bajos y tardíos cuando se administran dosis únicas. La disminución de la motilidad se acentúa cuando se administran opioides o fármacos con acción anticolinérgica (disopiramida y quinidina). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca no reduce la cantidad absorbida ni, por lo tanto, el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples. Cuando la insuficiencia cardíaca es más grave, puede haber edema de la mucosa y reducción del flujo sanguíneo hepático; este último aumenta la absorción de los fármacos con primer paso hepático (v. tabla 4-1). Por vía intramuscular y subcutánea está reducida la absorción, por lo que no es recomendable la utilización de procainamida por vía intramuscular en pacientes con infarto y debe evitarse la administración de digoxina, fenitoína o quinidina por esta vía. En el edema agudo de pulmón, la absorción de la morfina subcutánea está reducida; cuando mejora la función cardíaca, puede producirse una rápida absorción del fármaco administrado por vía subcutánea y provocar una intoxicación, por lo que se prefiere administrarla en inyección intravenosa.

b) Distribución. El aumento del tono simpático que se observa en la insuficiencia cardíaca reduce el flujo sanguíneo de la piel y el área esplácnica, pero preserva el riego cerebral y cardíaco. El volumen de distribución de disopiramida, lidocaína, procainamida y quinidina está reducido en el 25-40 %, por lo que deben utilizarse dosis de choque más pequeñas. También la disminución del volumen de distribución hará que una determinada dosis de choque origine niveles séricos excesivamente altos que

pueden ser tóxicos en el SNC (lidocaína y tiopental) o en el miocardio (procainamida y quinidina), por lo que deben administrarse más lentamente. En cambio, no está reducido el volumen de distribución de la digoxina ni de la teofilina, por lo que no es necesario reducir la dosis inicial. Los edemas aumentan el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los aminoglucósidos. La acidosis favorece la entrada a las células de los ácidos y reduce la de las bases (noradrenalina).

c) Excreción renal. La disminución del gasto cardíaco, que reduce el flujo sanguíneo renal, y la hipoperfusión tisular, que produce una insuficiencia renal de tipo prerrenal, disminuyen la eliminación de fármacos.

d) Metabolismo. En la insuficiencia cardíaca hay también una disminución del flujo sanguíneo hepático en el 20-40 %, que reduce el metabolismo de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Además, la congestión hepática, la hipoxemia y la acidosis disminuyen el metabolismo de los fármacos dependientes de la capacidad metabólica, como la teofilina, la tolbutamida o la warfarina.

La alteración simultánea de la excreción renal y hepática afecta los fármacos que se eliminan por ambas vías. La disminución del aclaramiento produce acumulación y efectos tóxicos, por lo que debe reducirse la dosis de mantenimiento. Los efectos sobre la semivida dependerán de los efectos sobre el volumen de distribución y el aclaramiento: cuando ambos están reducidos, la semivida se altera menos de lo que corresponde a la reducción de la eliminación.

1.2. Factores farmacodinámicos

Si hay hipoperfusión tisular, congestión, edemas, alteraciones electrolíticas, hipoxemia y acidosis, puede alterar también la respuesta a los fármacos. La acción arritmogénica de los digitálicos está aumentada por la cardiomegalia, el tono simpático elevado, la isquemia coronaria y la hipopotasemia, en particular cuando se utilizan diuréticos perdedores de potasio. En el infarto de miocardio está aumentado el riesgo de arritmias por aminofilina, levodopa, simpaticomiméticos y antidepresivos tricíclicos. También está aumentado el riesgo de hemorragia por warfarina y de disminución de la contractilidad por β-bloqueantes, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo. La acción diurética de los perdedores de potasio puede ser menor y la de los ahorradores de potasio mayor, por la existencia de hiperaldosteronismo.

2. Alteraciones cardiovasculares por fármacos

a) Alteraciones del ritmo y la frecuencia. Los digitálicos producen taquiarritmias (extrasístoles, ritmo bigémino y taquicardia ventricular) y bloqueo auriculoventricular; la guanetidina, la procainamida, el propranolol y la quinidina disminuyen la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción; la quinidina y la procainamida pueden provocar taquicardia ventricular, y la lidocaína reduce la frecuencia cardíaca. La atropina y la teofilina suelen causar taquicardia, y los simpaticomiméticos, taquiarritmias. Otros fármacos que pueden provocar alteraciones del ritmo o de la frecuencia cardíacos son los antidepresivos tricíclicos, el litio, la doxorubicina la daunorrubicina, la levodopa, la lincomicina en inyección intravenosa rápida y la penicilina G potásica a altas dosis.

b) Insuficiencia cardíaca. Puede deberse a una disminución de la contractilidad (doxorubicina, β-bloqueantes, ciclofosfamida, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo) o a un aumento de la volemia (antiácidos con sodio, carbenoxolona, corticoides y fenilbutazona).

c) Hipotensión. Los antihipertensivos, como la guanetidina, o los vasodilatadores, como el diazóxido o el nitroprusiato, pueden producir un efecto hipotensor excesivo. Los β-bloqueantes, la fenitoína, la morfina, la procainamida, la quinidina y el verapamilo ocasionan hipotensión cuando se administran en inyección intravenosa rápida. También producen con frecuencia hipotensión los diuréticos potentes, las fenotiazinas y la levodopa.

d) Ángor e infarto. Pueden estar causados por disminución del flujo coronario por vasoconstricción (vasopresina, oxitocina, ergotamina intravenosa y metisergida), por estimulación cardíaca directa (digitálicos cuando no hay insuficiencia cardíaca, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y teofilina), por estimulación cardíaca secundaria a hipotensión (diazóxido, hidralazina, nifedipino y prazosina) y por supresión brusca de antianginosos como los β-bloqueantes.

3. Criterios de utilización de los fármacos en pacientes con alteraciones cardiovasculares

En los pacientes con insuficiencia cardíaca deben utilizarse dosis de choque más bajas de lidocaína, quinidina y procainamida, y dosis de mantenimiento más bajas de aminoglucósidos, digoxina, lidocaína, litio, procainamida y quinidina. Puede estar aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y los digitálicos, y reducida la respuesta a los diuréticos. La doxorubicina, los antidepresivos tricíclicos, los β-bloqueantes, la carbenoxolona, los corticoides, la fenilbutazona, la quinidina, la procainamida y el verapamilo deben evitarse o utilizarse con precaución por el riesgo de que empeoren la insuficiencia cardíaca. Es conveniente asociar a los diuréticos perdedores de potasio, como furosemida o tiazidas, un ahorrador de potasio para evitar el hiperaldosteronismo y la hipopotasemia, especialmente si se están administrando digitálicos.

Los digitálicos, los simpaticomiméticos y la teofilina pueden empeorar una isquemia coronaria o una arritmia preexistentes. Los simpaticomiméticos aumentan las arritmias por digoxina o teofilina. El propranolol, la quinidina y la procainamida reducen la eliminación de la lidocaína con riesgo de toxicidad. Cuando hay bloqueo

auriculoventricular, deben evitarse la digoxina, los β-bloqueantes, la procainamida y la quinidina. El exceso de oxígeno puede provocar vasoconstricción. En el edema agudo de pulmón, es preferible la hipotensión de la morfina que la hipertensión de la pentazocina. La isoprenalina agrava la hipotensión preexistente si no se ha aumentado previamente la volemia.

IV. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO RESPIRATORIO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

1.1. Factores farmacocinéticos

El pulmón constituye la vía de entrada de los fármacos que se administran por vía inhalatoria, como los anestésicos y antiasmáticos. La absorción se produce en general por difusión pasiva, pero algunos fármacos, como el cromoglicato, pueden pasar a la circulación sistémica por transporte activo. El pulmón puede desempeñar un papel en la acumulación y el metabolismo de algunos fármacos, en particular las aminas.

Además, las alteraciones que se observan en las enfermedades pulmonares pueden modificar la disposición de los fármacos en el resto del organismo: la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis producen alteraciones de la permeabilidad de las membranas, aumento de la concentración libre y disminución de la actividad hepática y renal. Cuando hay una disminución del gasto cardíaco por *cor pulmonale,* también se encuentra reducido el flujo sanguíneo hepático y renal. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han descrito una disminución en la absorción de procainamida y sulfametazina, una reducción de la unión de la sulfametazina a la albúmina, un aumento de la unión de la quinidina a la α_1-glucoproteína ácida, una reducción del aclaramiento renal de amikacina y una disminución del metabolismo de la teofilina, mientras que el metabolismo del cortisol al parecer está aumentado y, de hecho, pueden ser necesarias dosis más altas.

1.2. Factores farmacodinámicos

Está aumentada la sensibilidad a la acción de fármacos depresores del SNC, como morfina, otros opioides, como codeína, barbitúricos e incluso benzodiazepinas. Por ejemplo, debe tenerse cuidado al utilizar benzodiazepinas intravenosas para realizar una broncoscopia en un paciente con EPOC grave. En los pacientes con hipoxia aguda y *cor pulmonale* está aumentado el riesgo de arritmias digitálicas. En los pacientes asmáticos hay mayor riesgo de broncoconstricción por aspirina y otros AINE y por β-bloqueantes.

2. Alteraciones respiratorias provocadas por fármacos

a) Broncospasmo. Puede ser provocado por acción directa broncoconstrictora de los β-bloqueantes (incluyendo los cardioselectivos y las gotas oftalmológicas de timolol cuando se administran a pacientes asmáticos) y de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. La irritación mecánica del cromoglicato y de la N-acetilcisteína puede evitar su adecuada penetración hasta las vías respiratorias bajas, por lo que es conveniente administrar previamente un broncodilatador. La broncoconstricción que producen la aspirina y otros AINE se observa en el 25 % de los asmáticos: el broncospasmo aparece a los 15-30 min, puede ser grave y prolongado, y acompañarse de edema angioneurótico y urticaria. También producen broncospasmo por mecanismos no bien definidos la tartrazina (colorante utilizado en alimentos y medicamentos) y el alcohol. Finalmente, hay numerosas sustancias que pueden producir broncospasmo en el contexto de una reacción alérgica (antibióticos como penicilinas, cefalosporinas o aminoglucósidos, contrastes yodados, el cremofor, que es un excipiente, e incluso broncodilatadores, como isoprenalina, terbutalina o ipratropio.

b) Reacciones pulmonares. La hidralazina, la procainamida, la fenitoína, el oro, las penicilinas, las sulfamidas y la isoniazida pueden provocar reacciones pulmonares diversas, en el contexto de una afectación sistémica de tipo lupus. Además, los fármacos pueden provocar reacciones pulmonares localizadas, como alveolitis y fibrosis pulmonar de origen tóxico, alérgico de tipos III o IV o, con frecuencia, desconocido (bleomicina, busulfano, carmustina y otros citotóxicos, radioterapia, amiodarona, nitrofurantoína, oro, sulfamidas o metisergida), eosinofilia (nitrofurantoína, carbamazepina, desimipramina, clofibrato, sulfasalazina, etc.), edema de pulmón no cardiogénico (β-adrenérgicos en infusión continua, hidroclorotiazida, medios de contraste, salicilatos, heparina, metadona, etc.).

c) Otras alteraciones pulmonares. Pueden producirse hipertensión pulmonar (hidralazina, indometazina y radioterapia), hemoptisis (anticoagulantes orales), embolia (anticonceptivos orales), fibrosis pleural (β-bloqueantes, ergotamina, metisergida, dantroleno y metotrexato) y neumotórax (quimioterapia con BCNU). Finalmente, debe recordarse la posibilidad de depresión respiratoria producida por anestésicos, barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, relajantes musculares, hipnóticos, alcohol, antihistamínicos H_1 e inhibidores de la colinesterasa.

V. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN GASTROENTEROLOGÍA

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

La influencia de los factores que alteran la función gastrointestinal y de las enfermedades digestivas sobre la absorción de los fármacos es variable, a veces poco predecible, y con frecuencia clínicamente poco relevante, ya

que afecta más a la velocidad de absorción que a la cantidad absorbida. Las alteraciones en la velocidad de absorción sólo son importantes en la administración de dosis únicas y múltiples de fármacos como analgésicos o antibióticos (en los que su efecto guarda una relación directa con la velocidad y la intensidad de las concentraciones que se alcanzan), pero tienen poca repercusión sobre la mayor parte de los medicamentos, en los que el efecto depende del nivel estable alcanzado tras la administración de dosis múltiples.

Sería un error favorecer el incumplimiento recomendando no tomar la medicación con los alimentos para evitar una influencia poco importante, o suponer, por ejemplo, que la absorción del propranolol tiene que estar reducida en la enfermedad celíaca, cuando en realidad está aumentada.

a) Vaciado gástrico. Los vómitos pueden impedir la absorción de cualquier fármaco administrado por vía oral pero, a pesar de ser tan obvio, continúan administrándose antieméticos por vía oral. La absorción de los fármacos se produce principalmente en el intestino delgado, incluso de fármacos ácidos como la aspirina. Los alimentos, la existencia de factores patológicos (úlcera gástrica, estenosis pilórica, migraña, náuseas, infarto de miocardio, parto, traumatismos o dolor) o yatrógenos (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, narcóticos y sales de aluminio) que reducen la velocidad del vaciado gástrico, disminuyen la velocidad de absorción de fármacos, como paracetamol, aspirina y preparados con cubierta entérica. Por el contrario, la úlcera duodenal, la gastrectomía parcial, la pancreatitis crónica y algunos fármacos aumentan la velocidad del vaciado gástrico; por ejemplo, la aspirina actúa más rápidamente en la migraña cuando se administra con metoclopramida intramuscular.

b) Tránsito intestinal. Un tránsito intestinal prolongado por la acción de un anticolinérgico reduce la absorción de fármacos que se metabolizan en la pared intestinal o en la luz intestinal (levodopa, metotrexato y sulfasalazina) y aumenta la absorción de fármacos poco solubles, con cubierta entérica y de liberación lenta. Por el contrario, un tránsito intestinal demasiado rápido, como el que se produce en una gastroenteritis, reduce la absorción.

c) pH gástrico. La influencia de las variaciones del pH gástrico son poco predecibles, ya que influyen simultáneamente, y a veces en direcciones opuestas, sobre la velocidad de disolución y el grado de ionización. Por ejemplo, la administración de aspirina en medio alcalino aumenta su absorción por favorecer su disolución, a pesar de que aumenta su grado de ionización. Un pH elevado (neonato, embarazo, anciano y antiácidos) aumenta la absorción de fármacos que son destruidos a pH ácido, como sucede con algunas penicilinas. Los antiácidos pueden interferir, además, con la absorción de los fármacos por la formación de complejos insolubles, por lo que es conveniente administrarlos 30-60 min antes que el antiácido.

d) Alimentos. Si hay alimentos, influye en la absorción de numerosos fármacos (v. tabla 4-2). Su influencia sobre la velocidad de absorción no suele ser clínicamente relevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de isoniazida, rifampicina, penicilina, tetraciclinas y glibenclamida, que no deben administrarse con los alimentos.

e) Enfermedad celíaca. Puede retrasar (amoxicilina, lincomicina y practolol), reducir ligeramente (paracetamol, pivampicilina), o moderadamente (digoxina, penicilina V y tiroxina), no alterar (amoxicilina, ampicilina, aspirina, clindamicina, indometazina, lincomicina, rifampicina o trimetoprima) o aumentar (ácido fusídico, cefalexina, cotrimoxazol y propranolol) la absorción de los fármacos. Su influencia varía en función de su gravedad y tratamiento; por ejemplo, la absorción de la penicilina V está reducida y la del propranolol aumentada en la enfermedad celíaca sin tratar, pero son normales tras varios meses de tratamiento.

f) Enfermedad de Crohn. Puede retrasar (trimetoprima), reducir ligeramente (metronidazol y paracetamol) o moderadamente (eritromicina y lincomicina), no alterar (cefalexina y rifampicina) o aumentar (ácido fusídico, clindamicina y sulfametoxazol) la absorción de los fármacos, sin que esté clara la causa; en el caso del propranolol, el aumento de las concentraciones puede deberse a una disminución del metabolismo hepático más que a problemas de absorción.

g) Otras enfermedades. En la diverticulosis del intestino delgado no parece haber alteraciones en la absorción. La absorción de la digoxina está reducida cuando hay alteraciones de la mucosa, pero no en la pancreatitis. Las concentraciones de cefalexina y penicilinas semisintéticas están aumentadas en la fibrosis quística, pero en el caso de las penicilinas está contrarrestada por un aumento de su eliminación renal.

h) Cirugía. La gastrectomía de tipo Billroth II reduce la absorción de cefalexina, etionamida, nitrofurantoína y sulfametoxazol, pero no altera la de ampicilina, digoxina o tetraciclinas. La resección de parte del intestino delgado (en el tratamiento de la obesidad) reduce la absorción de noretindrona e hidroclorotiazida, pero no la de ampicilina, antipirina o propiltiouracilo. La resección de colon en la colitis ulcerosa puede disminuir la absorción de la sulfasalazina.

2. Alteraciones digestivas provocadas por fármacos

La vía oral es la más utilizada para la administración de fármacos que producen, con frecuencia, efectos secundarios locales que afectan el tubo digestivo, desde la cavidad bucal hasta el colon. En otros casos, las alteraciones del aparato digestivo son una manifestación más de un cuadro generalizado.

Las alteraciones digestivas son frecuentes y, aunque afortunadamente no suelen ser graves, resultan molestas y en algunas ocasiones entorpecen el diagnóstico o la valoración del paciente. Aunque la mayor parte de los fármacos pueden producirlas, hay algunos que lo hacen más a menudo.

2.1. Alteraciones bucofaríngeas

Tienen importancia las *úlceras bucales,* que pueden ser producidas por irritación directa (p. ej., aspirina) o ser consecuencia de otras manifestaciones de toxicidad directa (indometazina y metotrexato), mielosupresión (citotóxicos, fenilbutazona, fenotiazinas y oro), inmunodeficiencia (corticoides e inmunosupresores), reacción liquenoide (cloroquina), eritema multiforme (sulfamidas), síndrome de Stevens-Johnson (barbitúricos), enfermedades del colágeno (hidralazina y procainamida) o dermatitis exfoliativa (oro y metales pesados). Las ulceraciones bucales pueden aparecer en zonas de roce con dentaduras postizas, especialmente si hay sequedad de boca. Cuando forman parte de un cuadro más amplio, pueden constituir un aviso para reducir la dosis o suprimir la medicación. Pueden producirse también *hiperplasia gingival,* característica de la fenitoína, o *coloración de los dientes* por tetraciclinas. La *candidiasis bucofaríngea* es más frecuente en pacientes tratados con antibacterianos, corticoides inhalatorios o sistémicos e inmunosupresores.

La *sequedad de boca* se observa en pacientes tratados con fármacos que presentan acción antimuscarínica (an-

ticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y algunos antiparkinsonianos), clonidina, opioides y algunos antineoplásicos.

2.2. *Alteraciones esofágicas*

Los anticolinérgicos empeoran la sensación de ardor de la hernia de hiato y la esofagitis de reflujo. Los AINE, el cloruro potásico, el sulfato ferroso, la quinidina y las tetraciclinas pueden producir ulceraciones esofágicas si hay estasis, especialmente si se toma la medicación sin líquidos y en decúbito. Los β-bloqueantes pueden originar espasmo esofágico.

2.3. *Alteraciones gastroduodenales*

a) Náuseas y vómitos. La mayor parte de los fármacos que se administran por vía oral puede producirlos en algunos casos. Los que lo hacen con mayor frecuencia son: antibióticos, sulfato ferroso, estrógenos, opioides (al comienzo del tratamiento) y algunos antineoplásicos, como el cisplatino. También los producen a menudo la levodopa, el cloruro potásico y, en caso de intoxicación, los digitálicos y la teofilina.

b) Irritación gastroduodenal. La mayoría de los fármacos pueden provocar dispepsia. Los que la producen con más frecuencia son: AINE, antibióticos, cloruro potásico, ácido etacrínico, digitálicos, estrógenos, opioides, reserpina, sulfonilureas, teofilina, alcohol y tabaco. Los AINE ocasionan microhemorragias (4-6 ml/día), que en algunos enfermos pueden originar anemia, y en pacientes ulcerosos provocan el 30 % de las hemorragias importantes. La aparición de úlcera gástrica se ha relacionado con la ingesta de AINE y tabaco (presentes en el 80 % de los casos). La aparición de úlcera duodenal se ha relacionado con el tabaco y el alcohol (presentes en el 70 % de los casos). Los corticoides pueden empeorar un *ulcus* preexistente y hay cierta relación entre su uso y la aparición de *ulcus* en pacientes con artritis reumatoidea o lupus, pero no en el asmático o en la colitis ulcerosa. El cloruro potásico produce ulceraciones gástricas que pueden reducirse con el empleo de preparados con cubierta entérica.

2.4. *Alteraciones intestinales*

a) Malabsorción. Los citotóxicos, la colchicina y la neomicina (a dosis de 3-12 g/día) producen un efecto tóxico directo, con atrofia de las vellosidades. Los antibióticos, la colchicina, la colestiramina, el PAS a dosis altas y el abuso crónico de laxantes estimulantes causan esteatorrea, que interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles. Los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona), el PAS, los anticonceptivos y el alcohol disminuyen la absorción de ácido fólico y la colchicina, la colestiramina, la fenformina, la neomicina y el PAS producen déficit de vitamina B_{12}, que puede ser clínicamente relevante cuando hay una depleción previa.

b) Ulceraciones. El cloruro potásico y los AINE producen ulceraciones intestinales, cuando se utilizan preparados con cubierta entérica.

c) Reacciones peritoneales. Se ha observado fibrosis peritoneal con practolol y, menos frecuentemente, con otros β-bloqueantes. La metisergida puede producir fibrosis retroperitoneal.

d) Íleo. El íleo paralítico o espástico puede ser producido por fármacos con acción anticolinérgica, alcaloides de la *Vinca,* bloqueantes ganglionares y opioides.

e) Estreñimiento. Se observa con sulfato de bario, opioides, fármacos con acción anticolinérgica, carbonato cálcico, colestiramina, sales de aluminio, sulfato ferroso y alcaloides de la *Vinca.*

f) Diarrea. Es uno de los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos. Se observa más a menudo por abuso de laxantes, sales de magnesio, guanetidina y reserpina. Los antibióticos alteran la flora intestinal y producen sobreinfecciones por gérmenes resistentes.

g) Colitis. La colitis seudomembranosa aparece en tratamientos con diversos antibióticos, se debe a sobreinfección por *Clostridium difficile* y se trata con vancomicina. El abuso durante años de laxantes estimulantes produce el colon «catártico», con diarrea, molestias abdominales, debilidad, deshidratación e hipopotasemia.

VI. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO ENDOCRINOLÓGICO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

1.1. *Diabetes*

En la diabetes hay: *a)* una reducción de la absorción intramuscular de penicilina G que puede provocar ineficacia; *b)* una disminución de la unión a proteínas de diazepam, lidocaína, sulfisoxazol y warfarina, atribuida a una reducción de la concentración de albúmina, a un aumento de ácidos grasos y a glucosilación de la albúmina, y *c)* un aumento de la eliminación renal de amikacina, kanamicina, carbenicilina y penicilina, que determina bajas concentraciones séricas, por lo que pueden ser necesarias dosis más altas de aminoglucósidos.

1.2. *Alteraciones tiroideas*

Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener esteatorrea y aumento de la motilidad intestinal, que reducen la absorción de la digoxina. La velocidad de absorción del paracetamol y del propranolol es mayor en el paciente hipertiroideo que en el hipotiroideo. En el hipertiroidismo está reducida la unión del propranolol y de la warfarina a proteínas, lo que se atribuye a una disminución de la α_1-glucoproteína ácida y de la albúmina, respectivamente. La

tasa de filtración glomerular y el aclaramiento renal de digoxina están aumentados, pero la eliminación del sotalol o atenolol (con eliminación preferentemente renal) no se halla aumentada y no se dispone de datos sobre otros fármacos, como los aminoglucósidos. La influencia sobre el metabolismo de los fármacos depende del proceso metabólico: está aumentado el del paracetamol y del oxazepam (que se eliminan por glucuronidación), el de la tolbutamida y el de la teofilina, pero no se altera el metabolismo del diazepam, la fenitoína, el metimazol y el propiltiouracilo. El aclaramiento del propranolol aumenta al doble por vía intravenosa, pero su semivida no se alarga por el incremento del volumen de distribución. También está aumentado el aclaramiento del metoprolol. Por el contrario, la tiroidectomía aumenta 2-3 veces las concentraciones plasmáticas de propranolol por disminución de su metabolismo. La semivida de la L-tiroxina, la L-triyodotironina y el cortisol está reducida por aumento del metabolismo. Las mayores necesidades de digoxina pueden deberse a menor absorción, mayor excreción renal, mayor metabolismo hepático y mayor excreción biliar, unidos a una menor sensibilidad del paciente hipertiroideo.

1.3. Obesidad

La obesidad influye en la distribución de los fármacos dependiendo de su liposolubilidad. El volumen de distribución de los fármacos muy liposolubles está aumentado, por lo que debe calcularse la dosis de choque de acuerdo con el peso total. El volumen de distribución de fármacos menos liposolubles es intermedio entre el que corresponde al peso total y al peso ideal, por lo que la dosis de choque debería ser menor que la sugerida por el peso total, pero mayor de la que correspondería al peso ideal; en la práctica, la dosis se calcula de acuerdo con el peso total, sabiendo que los niveles serán tanto más altos cuanto mayor sea la proporción de grasa. El volumen de distribución de cimetidina, digoxina, prednisolona o procainamida es prácticamente igual en los pacientes obesos que en los no obesos, por lo que la dosis de choque debe calcularse basándose en el peso ideal. La excreción renal de aminoglucósidos, prednisolona y procainamida está aumentada, mientras que la de cimetidina o digoxina no lo está. El metabolismo mediante glucuronidación (paracetamol, lorazepam y oxazepam) y el metabolismo oxidativo del ibuprofeno y de la prednisolona están aumentados, por lo que pueden requerirse dosis de mantenimiento mayores. Por el contrario, el metabolismo oxidativo de otros fármacos (diazepam, alprazolam, teofilina, antipirina o cafeína), la acetilación (procainamida) y el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático (lidocaína, midazolam o verapamilo) no están alterados.

2. Alteraciones endocrinológicas por fármacos

a) Hipoglucemia e hiperglucemia. Los antidiabéticos orales a dosis excesivas pueden producir hipoglucemia. En las intoxicaciones por aspirina se han observado hipoglucemia e hiperglucemia. Los β-bloqueantes no cardioselectivos, como el propranolol, pueden alterar la tolerancia a la glucosa en enfermos diabéticos y provocar hipoglucemia en pacientes no diabéticos, poco frecuente con los cardioselectivos como atenolol o metoprolol. Las tiazidas alteran la tolerancia a la glucosa y pueden desencadenar una diabetes latente. En ocasiones se ha observado diabetes reversible en pacientes no diabéticos tratados con tiazidas, furosemida y ácido etacrínico, y coma diabético hiperosmolar en pacientes tratados con tiazidas, furosemida y metolazona. Los glucocorticoides, los anticonceptivos orales y el litio también pueden alterar la tolerancia a la glucosa, especialmente en pacientes predispuestos. El diazóxido y la estreptozotocina pueden producir hiperglucemia intensa, que se ha utilizado en el tratamiento de la secreción excesiva de insulina. También se observa hiperglucemia en intoxicaciones por teofilina, cafeína y β_2-adrenérgicos.

b) Alteraciones tiroideas. Se observa hipotiroidismo, con frecuencia asociado a bocio, en pacientes tratados con litio, fenilbutazona, tiocianato o yoduros. La ingesta de yoduros como expectorantes por la madre puede provocar bocio en el feto. La amiodarona puede producir hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los salicilatos, el fenclofenaco, la testosterona, la asparraginasa, los glucocorticoides y los β-bloqueantes pueden interferir en la valoración de la función tiroidea. Los yoduros que se encuentran en expectorantes, contrastes radiológicos e hidroxiquinolonas interfieren en la valoración de la función tiroidea a veces durante años.

c) Aumento de peso. En pacientes tratados crónicamente con clorpromazina, litio o antidepresivos tricíclicos se observa un aumento de peso, atribuido a retención de líquidos y aumento del apetito por acción hipotalámica. También aumentan el apetito algunos antiserotonínicos, como el pizotifeno y la ciproheptadina utilizados como antimigrañosos. Otros fármacos pueden producir un incremento de peso por retención de líquidos (corticoides, carbenoxolona, AINE, etc.).

VII. APÉNDICE. AJUSTE DE LA DOSIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Si se quiere calcular la dosis de gentamicina en un varón de 60 años y 80 kg de peso, no obeso, con una creatinina sérica de 2 mg/100 ml, calcularemos en primer lugar su aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) en el nomograma (fig. 8-3) o mediante la ecuación:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \cdot \text{peso en kg}}{72 \cdot \text{creatinina sérica en mg/dl}}$$

(En las mujeres, el resultado se multiplica por 0,85)

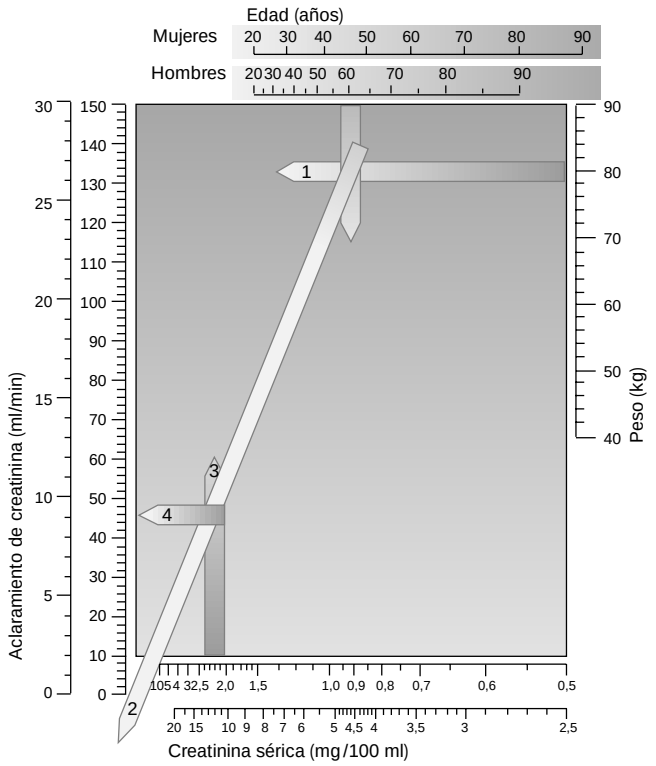


Fig. 8-3. Nomograma para calcular en adultos el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica. *1)* Representar el punto donde se cruzan las perpendiculares a los ejes de la edad (según sexo) y del peso. *2)* Unir este punto con el origen de coordenadas. *3)* Trazar una perpendicular al eje de abscisas desde la cifra de creatinina sérica. *4)* Trazar una paralela al eje de abscisas desde la intersección de las dos últimas líneas. Si la creatinina sérica es mayor de 2,5 mg/100 ml, utilizar las escalas externas.

obteniendo un resultado de 46 ml/min. En segundo lugar se calcula la función renal del paciente (Kf) a partir del aclaramiento de creatinina del paciente y el de la población normal (100-120 ml/min):

$$Kf = Cl_{cr}p/Cl_{cr}n = 46/110 = 0{,}42$$

En tercer lugar se calcula la fracción de gentamicina que se elimina por el riñón (Fe) a partir de la semivida de la gentamicina en pacientes con función renal normal (2,5-3 h) y con insuficiencia renal terminal (30-50 h) (tabla 8-7):

$$Fe = 1 - (t_{1/2N}/t_{1/2IRT}) = 1 - (2{,}75/40) = 0{,}93$$

Con estos datos se calcula el factor de ajuste de la dosis (Q) mediante el nomograma de Björnsson (fig. 8-4) o mediante la ecuación:

$$Q = 1 - Fe\ (1 - Kf) = 1 - 0{,}93\ (1 - 0{,}42) = 0{,}46$$

Finalmente, pueden utilizarse los 3 métodos comentados en la figura 8-1 a partir de la fórmula:

$$\frac{DMp}{\tau_p} = \frac{DMn}{\tau_n} \cdot Q$$

a) Cálculo de la dosis que se debe administrar al paciente (DMp) manteniendo el intervalo habitual ($\tau_p = \tau_n$ = 8 h) a partir de la dosis habitual (DMn = 80 mg):

$$DMp = DMn \cdot Q = 80\ mg \cdot 0{,}5 = 40\ mg$$

es decir, 40 mg/8 h.

b) Cálculo del intervalo de administración manteniendo la dosis de 80 mg:

$$\tau_p = \tau_n/Q = 8\ h/0{,}5 = 16\ h,$$ es decir, 80 mg/16 h

c) Cálculo de la dosis que se debe administrar en un intervalo elegido (τ_p = 12 h) a partir de la dosis habitual (DMn = 80 mg) y del intervalo habitual (τ_n = 8 h) mediante la fórmula:

$$DMp = DMn \cdot Q \cdot \frac{\tau_p}{\tau_n} = 80\ mg \cdot 0{,}5 \cdot \frac{12}{8} = 60\ mg,$$

es decir, 60 mg/12 h.

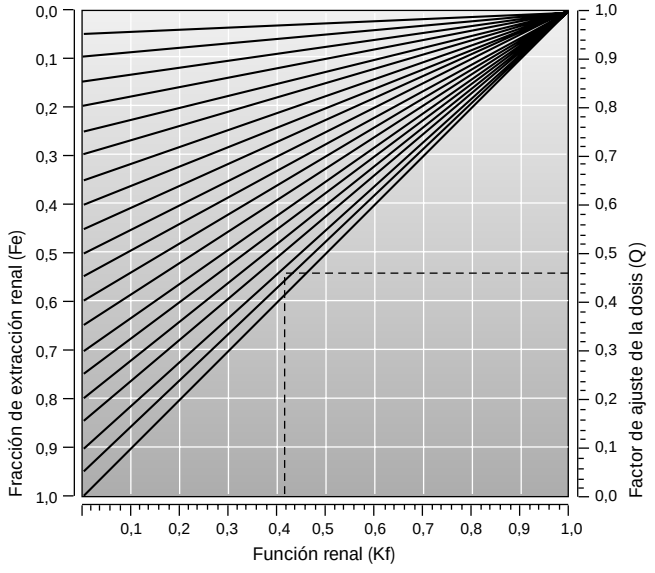


Fig. 8-4. Nomograma de Björnsson para ajuste de la dosis de un fármaco en la insuficiencia renal. *1)* Identificar la línea que corresponde a la fracción de extracción renal del fármaco (Fe). *2)* Trazar una perpendicular al eje de abscisas desde la cifra de función renal del paciente (Kf). *3)* Trazar una paralela al eje de abscisas desde la intersección de las dos líneas: el punto donde corte la ordenada corresponde al factor de ajuste de la dosis (Q).

BIBLIOGRAFÍA

Factores patológicos

Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Zini R, Riant P, Barre J, Tillement JP. Disease-induced variations in plasma protein levels: Implications for drug dosage regimens (I y II). *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 147-159 y 218-229.

Enfermedad renal

Barrientos A, Herrero JA, Tornero F, Sánchez A. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V, eds. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

Bennett WM. *Drugs and renal disease,* 2.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1986.

Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Bertani T, Remuzzi G, Garattini S. *Drugs and kidney.* Nueva York: Raven Press, 1986.

Björnsson TD. Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 164-170.

Critchley JAJH, Chan TYK, Cumming AD. Renal diseases. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Gambertoglio JG. Effects of renal disease: Altered pharmacokinetics. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 30-57.

Lee CC, Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis: Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 42-66.

Enfermedad hepática

Armijo JA. Influencia de la patología hepática y digestiva sobre las acciones de los fármacos. En: Esplugues JV, Pique JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo.* Pamplona: Eunsa, 1996.

Armijo JA. Yatrogenia hepática y digestiva. En: Esplugues JV, Pique JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo.* Pamplona: Eunsa, 1996.

Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 216-248.

Hebert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Ladero JM, Vargas E. Utilización de medicamentos en las enfermedades hepáticas. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V. *Manual de Medicina.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 370-391.

Piper DW, de Carle DJ, Talley NJ et al. Gastrointestinal and hepatic diseases. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Rollins DE. Pharmacokinetics and drug excretion in bile. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Wilkinson GR, Branch RA. Effects of hepatic disease on clinical pharmacokinetics. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Williams RL. Drugs and the liver: Clinical applications. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Enfermedad cardiovascular

Benowitz NL. Effects of cardiac disease on pharmacokinetics: Pathophysiologic considerations. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

McNeil JJ, Sloman JG. Cardiovascular diseases. En: Speight TM, ed. *Avery's drug treatment: Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics,* 3.ª ed. Auckland: Adis Press, 1987.

Shammas FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: An updated review. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 94-113.

Enfermedad respiratoria

Du Souich P y Erill S. Uso de fármacos en pacientes con insuficiencia respiratoria. *Tratado de medicina práctica. Medicine,* 4.ª ed, 1984; 104-108.

Friend JAR, Petrie, JC. Respiratory diseases. En: Speight TM, ed. *Avery's drug treatment: Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics,* 3.ª ed. Auckland: Adis Press, 1987.

Roth RA. The lungs and metabolic drug clearance in health and disease. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Enfermedad digestiva

Parsons RL. Drug absorption in gastrointestinal disease with particular reference to malabsorption syndromes. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 45-60.

Piper DW, de Carle DJ, Doe WF et al. Gastrointestinal and hepatic diseases. En: Speight TM, ed. *Avery's drug treatment: Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics,* 3.ª ed. Auckland: Adis Press, 1987.

Welling PG. Effects of gastrointestinal disease on drug absorption. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, eds. *Pharmacokinetic basis of drug treatment.* Nueva York: Raven Press, 1984.

Enfermedades endocrinológicas

Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans: An update. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 199-213.

Domínguez-Gil A, Lanao JM, Pedraz JL. Dosificación de medicamentos en pacientes obesos. *Tratado de medicina práctica. Medicine,* 4.ª ed, 1984; 139-143.

Marble A, Weir GC, Selenkow HA et al. Endocrine diseases. En: Speight TM, ed. *Avery's drug treatment: Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics,* 3.ª ed. Auckland: Adis Press, 1987.

Sanmartí A. Uso de fármacos en pacientes con hiperfunción tiroidea. *Tratado de medicina práctica. Medicine,* 4.ª ed, 1984; 130-138.

9

Reacciones adversas a los medicamentos

M. A. de Cos y *J. Flórez*

1. Conceptos generales y terminología

En el capítulo 1 se destacó que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, entendiendo como tal, cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo o a la sociedad. Este hecho no debe conllevar una actitud de rechazo, pero sí una conducta vigilante y responsable.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, éstas pueden: *a)* aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación; *b)* ser muy frecuentes o poco frecuentes; *c)* ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; *d)* ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación, y *e)* ser triviales, graves o incluso mortales. Debe tenerse en cuenta además que el tipo de enfermedad producida por los fármacos es clínicamente indistinguible de la enfermedad no yatrógena, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello resulta útil mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, a fin de relacionar la introducción o retirada de un fármaco con la sintomatología que el paciente refiera. La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y, por la otra, de su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la atención del médico o del paciente; otras veces, por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar reacciones adversas. Entre las cifras que con frecuencia se citan se encuentran las siguientes: el 10-20 % de los pacientes ingresados en un hospital presentan reacciones adversas; el 0,24-0,9 % de las muertes que ocurren en los hospitales se deben a reacciones adversas; el 3-6 % de los ingresos en hospitales se deben a reacciones adversas. En régimen ambulatorio, que es lo más frecuente, la incidencia es muy difícil de valorar, ya que los datos varían mucho según el modo de obtener la información. Se acepta, sin embargo, que el 41 % de los pacientes tratados con fármacos desarrollan algún tipo de efecto adverso. En cualquier caso, el problema sanitario es real y exige afrontarlo con técnicas epidemiológicas (v. cap. 11).

En cuanto a la gravedad, hay que entenderla tanto en sus términos absolutos como relativos. Una reacción grave por sí, como la depresión de la médula ósea, se valora de manera distinta si aparece como consecuencia del tratamiento de un catarro o en el tratamiento de un cáncer. Una reacción leve, como puede ser la inestabilidad o la somnolencia, resulta grave en un paciente que tiene que conducir un vehículo.

Existe cierta confusión o variedad en la terminología. Sin pretensiones de exclusividad, utilizamos la siguiente:

Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.

Reacción alérgica: es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Reacción idiosincrásica: es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta «anormal» que ciertos individuos tienen frente a un fármaco. En sentido estricto, las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo, pero este término se utiliza más comúnmente para designar las reacciones provocadas por la singular dotación enzimática de un individuo. Si la enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico (p. ej., la colinesterasa que hidroliza a la succinilcolina: su déficit representará un incremento de la acción paralizante de la succinilcolina),

Tabla 9-1. Tipos de reacciones adversas: características más relevantes

	A (respuesta exagerada)	B (respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

pero si la enzima está relacionada con otro aspecto de la biología, su afectación provocará un efecto nuevo, independiente de la normal acción terapéutica (p. ej., el barbitúrico que causa la δ-ALA-sintetasa y provoca una crisis de porfiria) (v. 5.2, c).

Reacción adversa: cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Para algunos, este término debería reservarse sólo para las reacciones peligrosas o muy molestas, que exigen reducir o suspender la administración. Desde la perspectiva clínica y en el ámbito de la prescripción, este término engloba a los anteriores, quedando excluidas sólo las reacciones producidas por sobredosificación absoluta o intoxicaciones. Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (tabla 9-1): las reacciones de tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p. ej., la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes orales), y las reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano).

Índice terapéutico: en términos estrictos es la relación entre la DT_{50} y la DE_{50}. En términos operacionales es la relación entre la dosis tóxica y la terapéutica. No es un término absoluto porque varía en función del efecto tóxico que se considere, de los muchos que puede provocar un fármaco. Cuanto mayor sea el índice terapéutico de un fármaco, menor será su riesgo y mayor la tranquilidad con que se puede aumentar la dosis hasta conseguir el efecto terapéutico con la intensidad que se desea.

2. Mecanismos generales de producción

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:

a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).

b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).

c) Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).

d) No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los enfermos. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico (v. 4). En otros casos, existe un factor farmacogenético (v. 5) que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).

e) Aparecen cuando coinciden la administración del fármaco con la existencia de una infección viral (v. 6).

f) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipos A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular (v. 7).

g) Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipos A o B). Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis (v. 8).

h) Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipo A). Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula (v. 9).

En cuanto a los factores responsables de la aparición de los efectos adversos, se pueden diferenciar los siguientes:

a) No propios del fármaco:

α) Intrínsecos al enfermo: edad, sexo, características genéticas que modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica, una tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

β) Extrínsecos al paciente: el propio médico y el ambiente.

b) Propios del fármaco:

α) Debido a sus propiedades: efectos secundarios y colaterales y efectos tóxicos del fármaco o su metabolito.

β) Interacciones de fármacos (v. cap. 10).

c) Mal uso del fármaco.

3. Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Por lo general son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan:

3.1. Modificaciones farmacocinéticas

En diversos capítulos se han señalado ya los numerosos factores farmacocinéticos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos y que explican las variables respuestas interindividuales frente a una misma dosis. Algunos de estos factores son fisiológicos (p. ej., diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización), pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en los siguientes tipos de enfermos:

a) Enfermedad hepática. En general suele requerirse un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que presentan un índice elevado de extracción (v. tabla 8-10). Aparte la lesión parenquimatosa por sí misma, pueden influir los *shunts* portosistémicos, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.

b) Enfermedad renal. Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción o de filtración o de ambos. Pero, además, puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas (v. cap. 8, I).

c) Enfermedad cardíaca. La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución (v. cap. 8, III).

d) Variaciones farmacogenéticas. Pueden implicar cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos (v. cap. 7, V, 1).

3.2. Modificaciones farmacodinámicas

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto respecto a la unidad celular como en órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de la coagulación o con determinada enfermedad vascular (úlceras y varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias. Las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar profundamente la toxicidad de los compuestos digitálicos y antiarrítmicos.

4. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos inmunológicos

Comprenden a las reacciones por hipersensibilidad que ocasionan alergia medicamentosa.

4.1. Características

Destacan las siguientes: *a)* no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales del fármaco en cuestión; *b)* en general existe un período de latencia entre la primera vez que el enfermo se expone al fármaco y la aparición de la reacción; *c)* el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; *d)* la reacción desaparece al suspender la medicación, y *e)* la reacción presenta la sintomatología característica de una reacción inmunológica:

α) Fiebre.
β) Erupciones cutáneas de tipo muy diverso: erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell.
γ) Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica.
δ) Angioedema.
ε) Shock anafiláctico.
ζ) Alteraciones respiratorias: las más frecuentes son la rinitis y el broncospasmo o reacción asmática; a veces aparecen también neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante.
η) Enfermedad del tejido conjuntivo: síndrome lúpico.
θ) Enfermedad del suero.

4.2. Factores

Por una parte hay que considerar los fármacos y, por la otra, al paciente.

Las macromoléculas del tipo de los péptidos, las proteínas y los dextranos originan con frecuencia reacciones alérgicas, porque tienen capacidad antigénica *per se.* Hay muchas moléculas pequeñas (haptenos) que sólo adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo. Estas moléculas pequeñas pueden ser el

propio fármaco o alguno de sus metabolitos. En cuanto a los enfermos, unos son más sensibles que otros; evidentemente, deben existir factores genéticos que influyan en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. En este sentido, la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética queda borrada en aspectos concretos.

Hay personas que desarrollan alergia a un solo fármaco o a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada) o a fármacos múltiples de estructura muy diferente. Son más propensos los pacientes con antecedentes de enfermedad atópica (asma, eccema y fiebre del heno), angioedema hereditario o con historia previa de alergia medicamentosa.

Existen, además, factores ambientales que pueden condicionar la expresión de una reacción inmunológica. La exposición al sol, por ejemplo, es necesaria para que aparezcan las manifestaciones cutáneas de una reacción fotoalérgica por tiazidas o clorpromazina.

4.3. Mecanismos y tipos

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

a) Reacciones de tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, cininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncospasmo, angioedema o shock anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas a las reacciones alérgicas, sin que exista un mecanismo inmunológico en su producción. Se trata de las reacciones denominadas «anafilactoides» que se producen merced a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos. A diferencia de las inmunológicas, se clasifican como reacciones de tipo A. La broncoconstricción que algunos fármacos pueden desencadenar en el paciente asmático pertenece también a este grupo de reacciones no inmunológicas.

b) Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.

c) Reacciones de tipo III por inmunocomplejos. El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares y al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular, glomerulonefritis y neuritis).

d) Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A éste pertenecen las dermatitis por contacto.

5. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos; esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos (v. cap. 7, V, 1). En el contexto de este capítulo, sólo interesa señalar las respuestas que se caractericen por su cualidad nociva o indeseable. Como ya se ha indicado anteriormente, es probable que reacciones adversas de carácter alérgico tengan una causa inicial genética, pero en este caso se estudian sólo aquellas reacciones adversas en las que la herencia desempeña un papel patente en la producción de determinadas enzimas. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones:

5.1. Alteraciones farmacocinéticas

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). Para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unos a muy baja y otros a muy alta (v. caps. 5 y 7). Esta diferencia tan acusada se debe a la presencia o la ausencia de una enzima determinada o a la presencia de formas enzimáticas distintas. Casos muy conocidos son:

a) Acetilación por parte de la enzima N-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da origen a los acetiladores rápidos y lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesiva. La relación entre acetiladores rápidos y lentos es de 40 a 60 en Europa, de 85 a 15 en Japón, y de 100 a 0 en los esquimales.

Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación del fármaco o por causar algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isonia-

zida, la hidralazina y la procainamida, que en los acetiladores lentos provocan mayor índice de reacciones de tipo lupus o en la neuropatía propia de la isoniazida. Sin embargo, si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad ocurrirá en los acetiladores rápidos, como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniazida.

b) Hidrólisis de la succinilcolina producida por la seudocolinesterasa; esta hidrólisis suele ser tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina (v. cap. 17) sólo dura 3 o 4 min. Hay personas, sin embargo, cuya seudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que éste no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular (incluida la apnea) que se prolonga varias horas. Esta anormalidad aparece con una frecuencia de 1:2.500 y se transmite de forma autosómica recesiva. Los heterocigotos no corren el riesgo de presentar esta reacción adversa.

c) Hidroxilación de fármacos como la fenitoína, la debrisoquina y la fenformina. La alteración consiste en que la enzima posee menor actividad hidroxilante, con el consiguiente aumento de la toxicidad.

5.2. Alteraciones farmacodinámicas

Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones de tipo B). El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco.

a) Fenómenos relacionados con la biología del hematíe. Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficit en alguna de las tres enzimas siguientes: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión-reductasa, y metahemoglobín-reductasa (fig. 9-1). La G-6-PD cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato en fosfogluconato, a partir del cual se inicia la vía de las pentosas; merced a ella se genera abundante NADPH, que se comporta como donante importante de electrones en reacciones catalizadas por la glutatión-reductasa; ésta convierte el glutatión oxidado en reducido, el cual a su vez es necesario para impedir la oxidación de varias proteínas del hematíe.

La carencia o una disminución de G-6-PD en hematíes impide la producción de NADPH, con lo cual se favorece la acumulación de glutatión oxidado; si en estas condiciones el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes (tabla 9-2), el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido y aparece la hemólisis. Esta deficiencia en G-6-PD, ligada al cromosoma X, varía según la raza: es rara en los caucásicos, elevada (50 % o más) en los judíos sefarditas y del 10-20 % en la raza negra. La enzima es heterogénea; en la variedad africana, la producción de G-6-PD es probablemente normal, pero su degradación está acelerada; en la variedad mediterránea la enzima es anormal y está afectada tanto en hematíes viejos como en jóvenes.

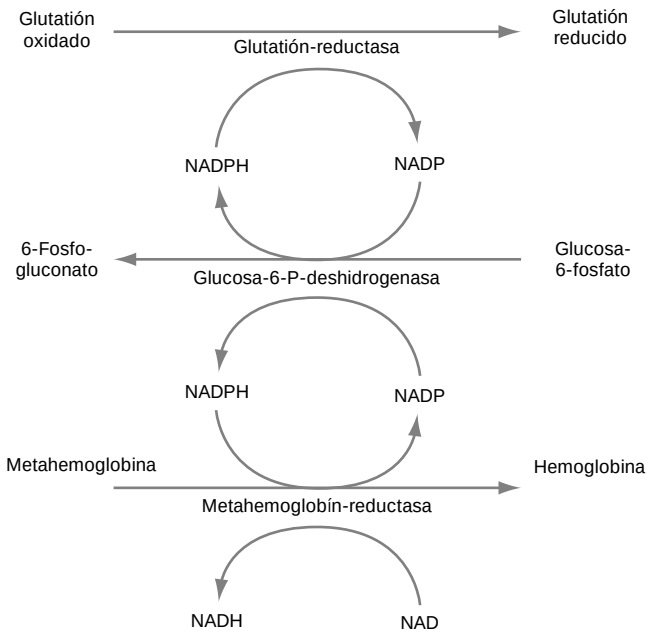


Fig. 9-1. Interrelaciones metabólicas de las reacciones catalizadas por la glucosa-6-P-deshidrogenasa, la metahemoglobín-reductasa y la glutatión-reductasa en el hematíe.

La deficiencia en glutatión-reductasa origina directamente la disminución de glutatión reducido, por lo que los fármacos oxidantes actúan como en el caso anterior. Este defecto se transmite con carácter autosómico dominante.

La deficiencia en metahemoglobín-reductasa impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. En este caso, la acción de los fármacos oxidantes (tabla 9-2) y de otros con propiedades metahemoglobinizantes (nitritos y nitratos) origina la acumulación de metahemoglobina, con la consi-

Tabla 9-2. Fármacos capaces de desencadenar hemólisis en personas con deficiencia de G-6-PD

Fármacos con efecto muy pronunciado
Nitrofurantoína
Primaquina
Probenecida
Sulfamidas
Sulfafurazol
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfasalazina
Otros fármacos de uso común
Analgésicos: salicilatos
Antimaláricos: cloroquina y mepacrina
Diversos: cloranfenicol, sulfonas, dimercaprol, quinidina y vitamina K

guiente hipoxemia tisular, ya que la metahemoglobina no se desprende del O_2 adecuadamente en los tejidos. La herencia es de carácter autosómico recesivo.

b) Resistencias a los efectos farmacológicos. Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, por la que se requieren dosis hasta 20 veces mayores que la habitual. Este tipo de resistencia es muy raro y se transmite de forma autosómica dominante. El mecanismo de esta resistencia es desconocido. También existe una forma de resistencia a la vitamina D que se transmite de forma dominante ligada al sexo; origina raquitismo que exige dosis de vitamina D 1.000 veces mayores que las habituales.

c) Porfiria. En algunos pacientes, determinados fármacos inductores, entre los que destacan barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos y cloroquina, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda. La porfiria, en sus diversas formas, es una enfermedad hereditaria en la que aparece un incremento en la actividad de la δ-ALA-sintetasa, enzima necesaria para sintetizar el ácido δ-aminolevulínico (fig. 9-2). Esta reacción es la limitante en la síntesis de porfirinas, grupos hem y citocromos, entre ellos los citocromos P-450. El hem actúa normalmente de elemento represor sobre la síntesis de δ-ALA-sintetasa. En las porfirias existen deficiencias en la síntesis de porfirinas y del hem, lo que origina un estado de desrepresión e incremento de δ-ALA-sintetasa. La aplicación de fármacos inductores enzimáticos puede provocar un fuerte aumento en la síntesis de citocromo P-450 a partir del hem, lo que significaría mayor disminución en el nivel de hem y mayor desrepresión sobre la síntesis de δ-ALA-sintetasa y de los productos derivados (porfirinas).

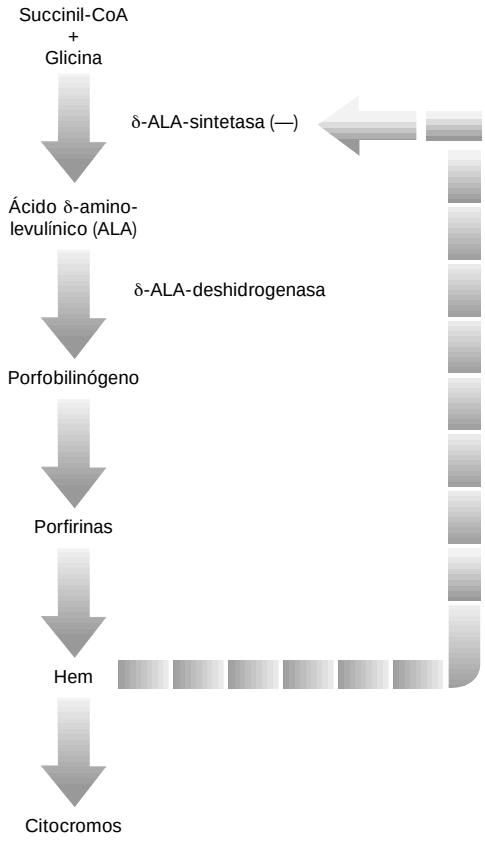


Fig. 9-2. Biosíntesis del hem y su influencia en el desencadenamiento de la porfiria.

d) Otras reacciones. Reacciones raras o atípicas, producidas en ocasiones por algunos fármacos, pueden ser de carácter idiosincrásico. La hipertermia maligna provocada por ciertos anestésicos volátiles (halotano y metoxiflurano) y por la succinilcolina tiene carácter hereditario autosómico dominante (v. cap. 28). En otras alteraciones, el carácter transmisible es más difícil de demostrar, pero es posible que intervengan factores genéticos que originen reacciones agudas o crónicas, más o menos imprevisibles. Dada la importancia de los metabolitos reactivos intermedios en la producción de la toxicidad celular (v. 9, 1) y la influencia genética en las vías metabólicas, se comprende que determinados efectos tóxicos de fármacos u otros productos industriales puedan tener una base genética.

6. Reacciones adversas causadas por la interacción fármaco-infección viral

En la última década se ha ido desarrollando y consolidando la hipótesis de que pueda surgir cierta interacción virus-fármaco como base para el desarrollo de determinadas manifestaciones patológicas. Probablemente ha sido la experiencia en enfermos con sida, con una incidencia de reacciones adversas por medicamentos claramente superior a la de otros grupos de población, el detonante que ha hecho explorar y plantear este nuevo mecanismo patogénico, que ya era conocido en el caso de reacciones adversas, como las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa.

6.1. Alteraciones farmacodinámicas

La infección viral puede alterar la biología celular incrementando la sensibilidad a la acción tóxica de los fármacos o de sus metabolitos. Cultivando células mononucleares humanas de sangre periférica con un metabolito del sulfametoxazol se pudo comprobar que la infección previa por virus disminuía la viabilidad celular. La intensidad del efecto tóxico fue mayor en las células infectadas por virus linfotrópicos (VIH-IIIB) que en las infectadas por virus monocitotrópicos (SF-126).

La infección viral previa parece que aumenta el riesgo de agranulocitosis provocada por fármacos. Dentro del estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica se seleccionó un grupo de pacientes con agranulocitosis y un grupo control, ambos hospitalizados, y se estudió la existencia de un proceso infeccioso en el mes previo al ingreso. El riesgo relativo de infección viral previa fue de 2,4 (1,5-3,9) para los pacientes con agranulocitosis.

También el antecedente de mononucleosis infecciosa (2-42 años antes) se asoció con un mayor riesgo (RR = 6,2) de agranulocitosis por fármacos. La latencia tan prolongada entre la infección y el desarrollo de agranulocitosis se podría explicar por la incorporación del genoma del virus de Ebstein-Barr en las células del organismo.

La infección viral (virus de Ebstein-Barr, citomegalovirus e influenza) facilita el cuadro de erupción cutánea por ampicilina. Hasta el 95 % de los pacientes en que coinciden la infección por el virus de Ebstein-Barr y el tratamiento con ampicilina desarrollan una erupción cutánea maculopapular, pruriginosa, con frecuencia purpúrica, que generalmente aparece a los 7-12 días de iniciar el tratamiento.

El síndrome de Reye es otro posible ejemplo de interacción virus-fármaco. Se trata de una enfermedad mitocondrial que cursa con encefalopatía y disfunción hepática. Según los estudios de casos y controles aparece en niños con infección por el virus varicela-zoster o el virus de la influenza B tratados con ácido acetilsalicílico. Aunque no se pudo estimar el riesgo añadido por estos factores, la incidencia del síndrome ha descendido al disminuir la utilización de ácido acetilsalicílico como antitérmico en niños y adolescentes.

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratados con cotrimoxazol para la infección por *Pneumocystis carinii,* experimentan reacciones adversas (fiebre, erupción cutánea, neutropenia, trombocitopenia y hepatitis) con una frecuencia del 57-83 %. Este tipo de reacciones adversas son mucho menos frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias debidas a otras causas cuando reciben el mismo tratamiento. También son más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad en los pacientes con VIH cuando el cotrimoxazol se utiliza por infección respecto a su administración profiláctica.

6.2. Alteraciones farmacocinéticas

Distintos tipos de virus se han asociado con modificaciones de tipo farmacocinético, básicamente en el metabolismo hepático.

En niños asmáticos se ha encontrado un aumento de la semivida de la teofilina coincidiendo con infecciones virales de las vías respiratorias altas, así como una disminución del aclaramiento de este fármaco en procesos por influenza B. Esta variación se ha atribuido al interferón, liberado en respuesta a la infección viral, que inhibe la actividad del citocromo P-450, disminuyendo así el aclaramiento de la teofilina. En pacientes portadores del virus de la hepatitis B, clínicamente asintomáticos, se ha encontrado cierto grado de inhibición del metabolismo oxidativo del metamizol en relación con individuos sanos. Según algunos autores, los pacientes infectados por VIH, con enfermedad activa, presentan un fenotipo de acetilador lento en el 93 % de los casos y, sin embargo, los pacientes VIH estables presentan dicho patrón con la misma frecuencia que los individuos sanos. Esta alteración metabólica y otras halladas en la oxidación podrían contribuir a explicar la mayor incidencia de efectos adversos por medicamentos en los pacientes con sida.

7. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia (v. cap. 33) o la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos (v. cap. 31) o las discinesias y otras alteraciones motóricas provocadas por la levodopa (v. cap. 30). En otros casos, se trata de fenómenos de rebote, como los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opioides, alcohol, etc.), en la hipertensión al interrumpir la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina) o en el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Finalmente, existe un conjunto multiforme de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, retinopatía pigmentaria por cloroquina, depósitos corneales por amiodarona, etc.

8. Reacciones adversas como fenómenos diferidos

8.1. Carcinogénesis

Es bien conocido el poder cancerígeno de muchos productos químicos; su análisis corresponde a la toxicología industrial, por lo que queda fuera del alcance de este capítulo. Existe un temor constante a que las sustancias químicas utilizadas como fármacos puedan, a la larga, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con seguridad en las pruebas precomercialización la actividad carcinógena de un fármaco, ya que la acción requiere un contacto muy prolongado. Sólo los estudios epidemiológicos de farmacovigilancia (v. cap. 11), expresamente dirigidos a detectar este problema, pueden ir determinando el potencial carcinógeno de un fármaco.

En el desarrollo de la carcinogénesis pueden intervenir mecanismos de genotoxicidad y mecanismos de inmunotoxicidad. Los agentes alquilantes que se utilizan como anticancerosos interactúan y pueden lesionar el genoma, dando lugar a mutaciones que, si no son adecuadamente reparadas, pueden ser la base de una transformación maligna de las células afectadas. De hecho, la utilización de estos fármacos se ha asociado al desarrollo de una segunda neoplasia (leucemias agudas y linfoma) años después de alcanzada la curación de la neoplasia original (Hodgkin, cáncer de mama y otros). La capacidad

de un fármaco determinado de interactuar y lesionar el material genético no define *per se* el riesgo de que aparezcan alteraciones patológicas en el individuo expuesto (alteración en células somáticas) o en sus descendientes (genoma de células germinales). Si los sistemas de reparación del ADN funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales. Tanto los fármacos citotóxicos como los inmunodepresores (azatioprina y ciclosporina) actúan sobre el sistema inmune disminuyendo la inmunocompetencia. El estado de inmunosupresión, además de facilitar la aparición de infecciones oportunistas, se asocia a un aumento en la incidencia del cáncer. Independientemente de los condicionantes genéticos, los fármacos inmunodepresores facilitan el desarrollo de linfomas y leucemias agudas, no ya en individuos con cáncer tratados con fármacos citotóxicos, sino en pacientes sin enfermedad tumoral (artritis reumatoide o trasplantados renales).

Otro grupo de fármacos al que se responsabiliza de producir cáncer es el de las hormonas, especialmente los estrógenos. En este caso se trata de tumores hormono-dependientes localizados en órganos genitales.

8.2. Toxicología prenatal y teratogénesis

La toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos tóxicos que llegan a interferir en el normal desarrollo prenatal. Es mejor reservar el término *teratogénesis* a la inducción de anormalidades estructurales visibles. A partir del desastre de la talidomida ocurrido en 1961, que produjo en Alemania alrededor de 10.000 niños con malformaciones, existe plena conciencia de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto (v. cap. 7, I, A, 1). Por esta razón, ahora es obligatorio estudiar la actividad teratógena de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la acción teratógena en animales no es enteramente extrapolable al ser humano, pues son muy diferentes las dosis de fármaco, las vías metabólicas que originan productos intermedios que pueden ser los agentes teratógenos, la sensibilidad de las células y órganos y el propio mecanismo de desarrollo. Los ensayos en animales son, pues, indicativos; en tanto no se ensaye el fármaco en la especie humana, no se puede afirmar sobre su teratogenicidad. Sólo el análisis epidemiológico poscomercialización es capaz de detectar y definir el potencial teratógeno real de un producto. Por supuesto, hay compuestos químicos que, por su estructura o su mecanismo de acción, son altamente sospechosos de que puedan provocar teratogenia. Como es evidente, si un fármaco es teratógeno debe ser claramente señalado; si no lo es en animales, subsiste cierto riesgo que deberá afrontarse según la naturaleza de la enfermedad de la embarazada y la existencia o no de otros fármacos alternativos con los que se tenga más experiencia (v. cap. 7, I, A y C).

Además de la acción directa que las sustancias teratógenas ejercen sobre el embrión en desarrollo puede haber un mecanismo genético detrás de la aparición de una malformación congénita; la acción de agentes genotóxicos sobre las células germinales puede condicionar en la siguiente o en posteriores generaciones un cuadro de teratogenia. En estos casos es prácticamente imposible identificar la causa debido a la separación en el tiempo con la manifestación patológica.

Cada fase del embarazo tiene sus peculiaridades de organogénesis, desarrollo y crecimiento (v. fig. 7-2). No obstante, el mayor riesgo, o al menos el de producir mayores alteraciones del desarrollo, se centra en el primer trimestre de embarazo, en especial entre la segunda y la octava semanas. Asimismo, durante el primero y el segundo meses de la gestación una mujer puede estar tomando fármacos sin saber que está embarazada. Éste es un dato que hay que tener en cuenta en la historia materna. Por ello se dice que siempre que una mujer presente la posibilidad de concebir, el médico debe tener en cuenta dicha posibilidad al prescribir un fármaco.

Las alteraciones en la última fase del embarazo pueden deberse a modificaciones provocadas sobre las funciones de diversos sistemas y órganos del feto, porque la toxicidad prenatal comprende aspectos más amplios que la teratogénesis. En efecto, la acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles sino funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento. Es bien conocido el efecto carcinógeno del dietilestilbestrol, que se manifestaba en mujeres de 18-20 años cuyas madres lo habían tomado en las primeras semanas de embarazo. El contacto intenso de la madre con el alcohol provoca en el hijo el síndrome tóxico alcohólico fetal, con graves repercusiones sobre el desarrollo mental. Sin llegar a estos extremos, los fármacos pueden provocar alteraciones más sutiles en la función de los diversos órganos: cerebro, riñón, hígado, gónadas, etc., que sólo el estudio sistemático individual y epidemiológico será capaz de revelar.

9. Reacciones tóxicas directas

En ocasiones se producen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un órgano determinado. Esta acción tóxica provoca una grave perturbación de la función celular, que puede llegar a la eliminación progresiva; dependiendo de su localización y número, esta alteración puede ser de gravedad variable en el individuo, de carácter reversible o irreversible o, incluso, letal. Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas, aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, ocurren después de dosis terapéuticas; si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño, la probabilidad de que se produzca dicha acción tóxica es elevada. En cuanto a los órganos que con más frecuencia son lesionados, destacan aquellos en los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayo-

res concentraciones, muy en particular el hígado, donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón. Sin embargo, a veces hay un particular tropismo por algún órgano que origina toxicidad peculiar (p. ej., neurotoxicidad de los aminoglucósidos sobre el VIII par, cardiotoxicidad de la doxorubicina, etc.).

Este proceso tóxico de la molécula farmacológica está en estrecha relación con la acción tóxica de gran número de productos químicos, no útiles en terapéutica, pero ampliamente utilizados en la sociedad moderna como elementos integrantes de la tecnología industrial. Su estudio constituye el importantísimo capítulo de la *toxicología industrial y ambiental,* que no puede ser abordado en esta obra.

9.1. Factores determinantes

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, están determinados por varios factores: *a)* tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia en el receptor diana; *b)* papel de dicho receptor en la función de la célula y del tejido y grado de irreversibilidad de su modificación; *c)* naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o del tejido lesionados, y *d)* eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

En cuanto a los elementos iniciadores del proceso tóxico, se ha establecido la extraordinaria importancia de los denominados *productos intermedios reactivos,* que son derivados metabólicos de los productos originales que se forman en pequeña cantidad, tienen gran reaccionabilidad y, a veces, son de muy corta duración (fig. 9-3). Se han identificado cuatro tipos de elementos: *a)* electrófilos, es decir, elementos deficitarios o potencialmente deficitarios en un par de electrones: epóxidos, derivados azoxi e iones nitrenio; *b)* carbenos y nitrenos en los que se han perdido dos electrones (p. ej., CCl_2); *c)* radicales libres, por ejemplo, elementos que contienen un número impar de átomos de carbono con o sin carga (como quinonas e iminas), y *d)* elementos con oxígeno activo ($O_2^{\bullet -}$, H_2O_2, $OH^{\bullet}$, $O_1^{\bullet}$).

Dada la importancia de los reactivos intermedios, es lógico asociar su toxicidad a la presencia y las peculiaridades de los procesos de metabolismo de productos exógenos. En este sentido, el sistema de la monooxigenasa citocromo P-450-dependiente y otras enzimas adquieren un protagonismo especial. Puesto que la dotación enzimática metabolizante está determinada genéticamente —aunque en su expresión influyan también factores ambientales—, se comprende que ciertas reacciones tóxicas presenten una manifestación altamente individualizada: en primer lugar, en relación con la especie animal, pero, aun dentro de una misma especie, con determinados individuos (v. cap. 5).

Los productos intermedios reactivos interactúan con diversos radicales de moléculas intracelulares. Han sido muy estudiadas las interacciones covalentes con moléculas de ADN, que pueden originar modificaciones sustanciales y permanentes en el código genético, o con proteínas enzimáticas o estructurales que poseen grupos especiales (p. ej., –SH). Son también frecuentes la peroxidación de lípidos, aunque éste puede ser un fenómeno secundario y no inicial, y la activación de enzimas líticas no lisosómicas. La desestructuración de lípidos y proteínas asociados a las funciones de estructuras de membrana origina modificaciones profundas en los movimientos de iones (Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.) y en su distribución intracelular y extracelular, que lleva a la muerte celular. En la actua-

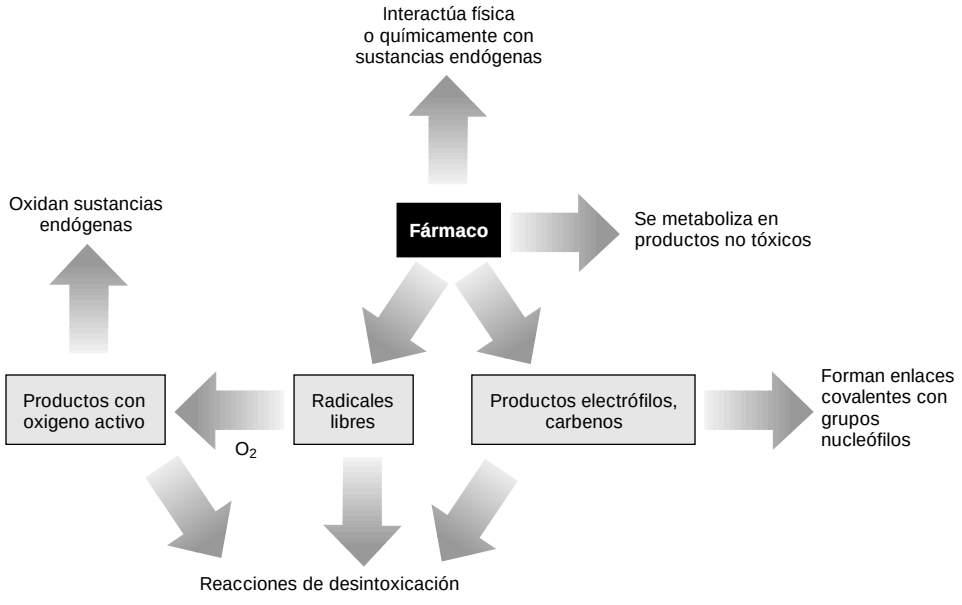


Fig. 9-3. Reacciones metabólicas de fármacos que influyen en la iniciación de la lesión celular.

lidad se está prestando particular atención a la movilización intracelular de Ca^{2+} y a los agregados o depósitos que se forman en determinadas estructuras subcelulares, como factores que a menudo aparecen en los fenómenos tóxicos celulares.

Las células contienen también sistemas protectores capaces de atrapar o inactivar los grupos activos de los productos tóxicos de sus metabolitos intermedios. Destaca entre ellos el glutatión reducido por su capacidad de conjugarse con electrófilos reactivos y evitar así su toxicidad. Mientras dichos sistemas se mantengan en activo, no hay acción tóxica, pero si el elevado número de moléculas reaccionantes termina por agotar la producción del agente celular protector, aparece la toxicidad. Así se explica, por ejemplo, la toxicidad hepática y renal diferida que aparece con sobredosis de paracetamol (v. cap. 22).

Sin embargo, la toxicidad no es siempre consecuencia de la presencia de productos intermedios reactivos; otras reacciones tóxicas se deben a interacciones no covalentes de elementos estables, que provocan inhibición competitiva de enzimas, depleción de cofactores, interacción física con biomembranas, etc.

BIBLIOGRAFÍA

Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 483-500.

Bridges JW. Frontiers in biochemical toxicology. *Trends Pharmacol Sci* 1985; FEST supl: 11-15.

Brusich D. Genetic toxicology. En: Hayes AW, ed. *Principles and methods of toxicology,* 2.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1989.

Chenoweth MB. Perspectives in toxicology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 33-40.

Clark DWJ. Genetically determined variability in acetylation and oxidation: therapeutic implications. *Drugs* 1985; 29: 342-375.

Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1992.

Dukes MNG, ed. *Meyler's Side Effects of Drugs,* 12.ª ed. Amsterdam: Elsevier, 1992.

Epstein JH, Wintroub BV. Photosensitivity due to drugs. *Drugs* 1985; 30: 42-57.

Erill S. Formación de tóxicos en el organismo a partir de medicamentos. *Avanc Terap* 1985; 13: 52-63.

Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 239-257.

Goodman JI, Vorce RL, Baranyi-Furlog BL. Genetic toxicology: chemical carcinogens modify DNA in a random fashion. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 354-357.

Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press 1984-1992.

Kaplowitz A, Aw TY, Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 715-744.

Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Safety* 1997; 16: 1-8.

Mitchell JA, Gillam EMJ, Stanley LA, Sim E. Immunotoxic side-effects of drug therapy. *Drug Safety* 1990; 5: 168-178.

Monks TJ, Lau SS. Reactive intermediates and their toxicological significance. *Toxicology* 1988; 52: 1-53.

Neuberger JM. Halothane and hepatitis: incidence, predisposing factors and exposure guidelines. *Drug Safety* 1990; 5: 28-38.

Raviglione MC, Pablos-Mendez A, Battan R. Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. *Drug Safety* 1990; 5: 39-64.

Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. *Drug Safety* 1994; 11: 196-212.

Vincent PC. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. *Drugs* 1986; 31: 52-63.

10

Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas

M. A. de Cos

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Concepto y planteamiento general

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, ocurriendo este fenómeno con tal frecuencia que utilizamos esta interacción para obtener, mediante su asociación, un beneficio terapéutico (p. ej., diurético más β-bloqueante en la hipertensión arterial, corticoide más agonista β_2 inhalados en el asma o azatioprina más ciclosporina para la inmunodepresión postrasplante). En estos casos, la incidencia de interacción se acerca al 100 % de los casos.

Sin embargo, las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso, bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren simultáneamente. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4 %, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, al 28 % entre los que reciben de 11 a 15, y al 54 % entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos. Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas. Para tratamientos controlados por los niveles séricos de fármacos, como es el caso de los antiepilépticos, se considera que hasta el 6 % de los casos de toxicidad pueden estar relacionados con interacciones farmacológicas.

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la *importancia clínica de esa interacción*. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes.

El médico, por lo tanto, debe conocer qué fármacos, entre los que prescribe, experimentan interacciones con mayor frecuencia y, en particular, aquellas interacciones que pueden ser graves. Como guía orientativa el lector dispone al final de este capítulo de una tabla que recoge una serie de interacciones con posible repercusión clínica. Los datos obtenidos a partir de estudios *in vitro*, con animales de experimentación e incluso de individuos sanos son meramente orientativos y deben llevarnos a establecer una estrecha vigilancia del paciente cuando recibe fármacos potencialmente interactivos. Además, la posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga de manera constante, ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y situación del paciente.

2. Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales

a) De carácter farmacéutico: se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir, y dictar las normas de una correcta administración.

b) De carácter farmacodinámico: se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada: α) en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores); β) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y γ) en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

c) De carácter farmacocinético: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del

otro fármaco cuyo efecto es modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentará la presencia de un fármaco en su sitio de acción si se favorece la absorción, disminuirá la unión a proteínas, disminuirán los mecanismos de eliminación o aumentará la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá dicha presencia si ocurren los mecanismos contrarios.

3. Fármacos implicados más frecuentemente

La importancia de una interacción depende de varios factores, unos relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende en buena parte de la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas; por el contrario, si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad, si ésta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

3.1. Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción

a) Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación; es el caso de muchos antiinflamatorios no esteroideos.

b) Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan o porque lo inhiben. Estimulantes bien conocidos son algunos antiepilépticos y la rifampicina; inhibidores más usados son la cimetidina, el metronidazol y otros imidazoles, el alopurinol, la fenilbutazona y afines.

c) Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos; es el caso de los diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

3.2. Fármacos que potencialmente son objeto de interacción

Los fármacos que con más frecuencia sufren la acción del desencadenante y provocan el efecto no deseado suelen ser: *a)* aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco; *b)* los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, y *c)* aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción.

En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, y diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central.

4. Detección y prevención de las interacciones

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas:

a) Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.

b) Tener en cuenta de forma especial las interacciones que dan origen a situaciones más graves (crisis hipertensoras, caídas bruscas de la presión arterial, hemorragias, convulsiones, arritmias e hipoglucemia).

c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas (p. ej., inhibidores de la MAO con inhibidores de la captación de serotonina).

d) Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar más frecuentemente una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).

e) Tratar de reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse.

f) Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).

g) Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.

h) Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos e inmunodepresores).

i) Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).

II. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS CLÍNICO

Es relativamente fácil, desde un punto de vista académico, delimitar la trascendencia clínica de las múltiples interacciones farmacológicas que se describen: tienen o no tienen consecuencias para el paciente. Sin embargo, al enfrentarnos a los pacientes concretos que reciben tratamiento con fármacos cuya interacción es potencialmente grave, se nos plantea un dilema difícil de resolver: por una parte, debemos evitar las graves consecuencias de la posible interacción y, por la otra, evitar una reacción sistemática modificando el tratamiento en todos los

casos en que se prescribe la asociación; pues, aunque la interacción se produzca, sólo en un porcentaje de casos, *a priori* no siempre identificables, se va a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana. En este sentido, la tabla que figura al final del capítulo recoge una serie de ejemplos de interacciones entre las múltiples posibles, seleccionadas por la mayor frecuencia con que provocan alteraciones clínicas o requieren modificaciones en el tratamiento.

El conocimiento de los distintos mecanismos de producción de las interacciones farmacológicas ayudará a perfilar el criterio de actuación más adecuado a cada caso. A continuación se describen algunas interacciones clasificadas según el mecanismo.

1. Interacciones de carácter farmacocinético

1.1. Absorción

Las interacciones en la absorción gastrointestinal pueden deberse a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos y alteraciones en el metabolismo intestinal. Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa, salvo algunas excepciones.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará la $C_{máx}$, lo cual sólo es importante si se busca un efecto rápido del fármaco (p. ej., analgésicos o hipnóticos) o para fármacos con semivida muy corta. En el segundo caso se modifica la concentración estable.

El vaciamiento gástrico y en consecuencia la absorción intestinal pueden ser enlentecidos por los opioides y por los muchos fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas. Las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) forman complejos inabsorbibles con warfarina, digoxina y otros. Los antiácidos también pueden interferir en la absorción de algunos fármacos (v. cap. 4).

En general, este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos el tiempo suficiente.

1.2. Distribución

Los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, aumentando en consecuencia la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual en teoría puede acompañarse de un aumento en sus efectos. En la práctica, las interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suelen tener consecuencias clínicas. Sólo los fármacos cuya unión a proteínas es alta (90 % o más) y cuyo volumen de distribución es pequeño pueden llegar a ser objeto de interacción por este mecanismo. Sin embargo, hay que tener presente que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco, por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio (v. cap. 4, IV, 3.3).

Pueden ser objeto de este tipo de interacción la warfarina (unión a proteínas del 99 %; V_d: 9 l), la tolbutamida (unión a proteínas del 96 %, V_d: 10 l), la fenitoína (unión a proteínas del 90 %; V_d: 35 l). Estos fármacos, que dependen del metabolismo hepático para su eliminación, tienen una fracción de extracción hepática pequeña, por lo que su aclaramiento depende de la fracción libre en plasma y aumenta proporcionalmente al aumento de fracción libre. Así, como consecuencia de la interacción, se llega a un nuevo equilibrio en que la concentración de fármaco libre es igual a la que había antes de ser desplazado de la unión a proteínas, la fracción de fármaco libre es mayor y la concentración total de fármaco es menor (no se debe ajustar la dosis de acuerdo con la concentración total sino en función de la respuesta clínica y, si es posible, determinando la concentración de fármaco libre). Como fármacos que producen desplazamiento suelen comportarse los salicilatos, las sulfamidas y la fenilbutazona.

Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al variar su grado de ionización.

Un último tipo de interacción por cambio en la distribución es el que tiene lugar en ciertos tejidos o células. Hay fármacos que dificultan la penetración o la salida de otros en su sitio específico de acción, impidiendo en unos casos y favoreciendo en otros que ejerzan su efecto. Por ejemplo, la rifampicina inhibe la entrada de warfarina al hepatocito y, aunque éste no es el mecanismo fundamental de la interacción entre estos dos fármacos, se suma al efecto inductor de la rifampicina para disminuir la eficacia del anticoagulante. Los fármacos inhibidores de la glucoproteína P de membrana (v. cap. 3, I, C, 4) bloquean el transporte de algunos fármacos antineoplásicos hacia el exterior de la célula, facilitando así su acción en el interior celular (v. cap. 61, I, 4).

1.3. Biotransformación

En el capítulo 5 se han explicado los mecanismos por los que algunas enzimas que metabolizan fármacos pueden ser incluidas o inhibidas por otros fármacos. Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica.

La estimulación del metabolismo de los fármacos aumenta su aclaramiento y, en consecuencia, disminuye su concentración en la fase estacionaria y su eficacia terapéutica. El proceso de inducción es gradual tanto en su inicio, al introducir el fármaco inductor, como en su desaparición, al retirar dicho fármaco. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco inductor; el proceso se

Tabla 10-1. Sustratos, inductores e inhibidores de varias isoenzimas del citocromo P-450

Isoenzima	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1A2	Cafeína, clozapina, tacrina y teofilina	Omeprazol, rifampicina y tabaco	Cimetidina, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina y fluvoxamina
CYP2C9	Amitriptilina, imipramina, diclofenaco, ibuprofeno, fenitoína y tolbutamida	Rifampicina	Amiodarona, cimetidina, cotrimoxazol, fluconazol, metronidazol, fluvastatina y fenilbutazona
CYP2C19	Diazepam, mefenitoína y omeprazol	Rifampicina	Felbamato, fluoxetina, fluvoxamina y omeprazol
CYP2E1	Alcohol, paracetamol e isoniazida	Alcohol e isoniazida	Disulfiram
CYP2D6	Amitriptilina, clomipramina, codeína, haloperidol, paroxetina, risperidona, tioridazina, flecainida, propafenona, propranolol y timolol	?	Amiodarona, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propafenona, quinidina, tioridazina
CYP3A4	Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, astemizol, terfenadina, cisaprida, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipino, felodipino, lidocaína, quinidina, lovastatina y sinvastatina	Carbamazepina, corticoides, fenobarbital, fenitoína y rifampicina	Cimetidina, omeprazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem, quinidina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluoxetina y narigenina

prolonga en el tiempo con inductores, como el fenobarbital, de semivida larga, en relación con inductores de semivida corta, como la rifampicina.

La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media y su nivel estable, aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que produzca toxicidad. La mayoría de las interacciones por inhibición enzimática afectan el sistema de oxidasas del citocromo P-450 (CYP); los fármacos inhibidores pueden afectar una isoenzima concreta del sistema sin afectar las demás (v. en la tabla 10-1 la relación de algunos fármacos con distintos isoenzimas del citocromo P-450; consúltese también las tablas 5-2 y 5-3). El proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable. Otras enzimas, cuya inhibición es fuente de interacción, son la xantín-oxidasa, la alcohol-deshidrogenasa o la monoaminooxidasa.

1.4. Excreción renal

La interferencia tiene lugar principalmente en los mecanismos de transporte en el túbulo renal. Aparte ello, los cambios en el pH de la orina pueden modificar el grado de ionización de los fármacos y alterar así la intensidad de los procesos de reabsorción pasiva (v. cap. 4, IV, 2.1 y 3.6).

La probenecida inhibe la secreción de penicilina; la quinidina, la amiodarona y el verapamilo inhiben la secreción tubular de digoxina, pudiendo elevar su nivel plasmático, con el consiguiente peligro de intoxicación digitálica. Los salicilatos inhiben la secreción activa de metotrexato, aumentando su toxicidad. Los diuréticos, al inhibir la reabsorción de sodio, favorecen la retención de litio; la furosemida reduce la eliminación de gentamicina y aumenta su toxicidad.

2. Interacciones de carácter farmacodinámico

2.1. En receptores farmacológicos

Las interacciones son múltiples conforme se van identificando los receptores de los diversos grupos farmacológicos y de elementos endógenos, y se van obteniendo antagonistas cada vez más específicos (v. caps. 2 y 3). El lector las irá analizando a lo largo de los diversos capítulos. Son ejemplos con aplicación terapéutica el antagonismo de la naloxona para revertir la sobredosificación opioide, o del flumazenilo para las benzodiazepinas.

2.2. Por sinergias funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas.

a) En el sistema nervioso central. Se observan con frecuencia situaciones de sinergia de efectos depresores: anestésicos y opioides; hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolépticos y opioides; neurolépticos y anestésicos. Sinergias de efectos estimulantes: antidepresivos, anfetaminas e inhibidores de la MAO; levodopa, anfetaminas e inhibidores de la MAO. Existen también antagonismos funcionales: neurolépticos y anfetaminas, neurolépticos y levodopa.

b) En el aparato circulatorio. Son muy útiles las sinergias entre fármacos antihipertensores, por acción a distintos niveles o por suprimir mecanismos compensadores. Igualmente, las sinergias entre fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos o entre fármacos antiarrítmicos por acción a distintos niveles. En relación con los cardiotónicos, algunas sinergias pueden

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes[a]

Fármaco en uso	Fármaco interactuante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Analgésicos			
Ácido acetilsalicílico y salicilatos	Antiácidos (hidróxido de aluminio, de magnesio y carbonato cálcico)	Sólo es perceptible a dosis antiinflamatorias Alcalinización de la orina y aumento de la excreción de salicilato	Si es posible, no usar antiácidos cuando se precisen concentraciones antiinflamatorias. Alternativa: cambiar de AINE
	Corticosteroides	Aumentan la eliminación de salicilatos: al reducir la dosis de corticoides, aumenta la concentración de salicilato y puede aparecer toxicidad. Mayor riesgo de úlcera gastrointestinal	Valorar la necesidad de dosis más altas de salicilatos. Vigilar clínica de toxicidad al reducir el corticoide
	Etanol	Mayor riesgo de lesiones de mucosa gástrica. Se prolonga el tiempo de hemorragia	Evitar la asociación Advertir al paciente de sus riesgos
Paracetamol	Etanol (uso crónico)	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad	Evitar dosis altas y tratamientos prolongados en bebedores importantes. Si es preciso, asociar acetilcisteína
Opioides en general	Etanol, butirofenonas, fenotiazinas, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos	Potenciación de los efectos depresores del SNC. Alteraciones de la psicomotricidad	Evitar ingesta de alcohol. Evitar la conducción de vehículos Modificar dosis de neurolépticos si es preciso
Codeína	Quinidina	Inhibe el metabolismo de codeína a morfina y disminuye su efecto analgésico	Utilizar otros analgésicos Vigilar síntomas de toxicidad al suspender la quinidina
Petidina	Barbitúricos y fenitoína	Disminución del efecto analgésico y aumento de la toxicidad de la normeperidina	Ajustar la dosis de uno o ambos fármacos
	Clorpromazina	Hipotensión y excesiva depresión del SNC	Vigilar la aparición de estos efectos y ajustar la dosis
	IMAO	Reacciones adversas graves (síndrome serotonérgico)	Evitar. Es preferible usar morfina como analgésico, aunque también con precaución
Metadona	Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína	Síndrome de privación Aumenta la eliminación de metadona por inducción enzimática	Aumentar la dosis de metadona si aparecen síntomas de privación. Reajustar la dosis al retirar el inductor
	Diazepam, eritromicina y fluvoxamina	Aumento de la concentración de metadona. Toxicidad opioide	Evitar si es posible. Valorar posible toxicidad opioide al asociar este fármaco o bien depuración al retirarlo
Antibióticos			
Ampicilina y amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea	Evitar la asociación
Cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetam y moxalactam)	Etanol	Reacción de tipo disulfiram	No tomar alcohol durante el tratamiento y hasta 2-3 días después de finalizarlo
Aminoglucósidos	Vancomicina, anfotericina B, cefalotina, clindamicina y ciclosporina	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y en el caso de la vancomicina, también el de ototoxicidad	Vigilar la función renal si es necesaria la asociación. Controlar las concentraciones séricas de vancomicina y aminoglucósidos
	AINE	Disminuyen el aclaramiento renal de los aminoglucósidos con riesgo de nefrotoxicidad en neonato pretérmino y en ancianos	Controlar los niveles de aminoglucósidos y ajustar las dosis si es necesaria esta asociación
	Diuréticos del asa	Aumenta el riesgo de ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal	Si es preciso asociarlos, mantener la dosis mínima eficaz y vigilar la función renal y auditiva

Tabla 10-2. *(Continuación.)*

Fármaco en uso	Fármaco interactuante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Fluoroquinolonas	Antiácidos, didanosina, sulfato ferroso y sucralfato	Disminuyen la absorción del antibiótico con riesgo de ineficacia. La leche, el yogur y la alimentación enteral también pueden reducir su absorción	Evitar la asociación siempre que sea posible. En caso contrario distanciar la administración entre los fármacos tanto como sea posible
Rifampicina	Antiácidos, didanosina, ketoconazol e itraconazol	Disminuyen la absorción de la rifampicina	Administrar los antiácidos o la didanosina al menos 2 horas depués de la rifampicina. El ketoconazol y el itraconazol deben distanciarse de la rifampicina tanto como sea posible. Si es necesario un tratamiento crónico, será preciso aumentar las dosis de rifampicina
	Fenobarbital	Disminución marcada de las concentraciones de rifampicina, probablemente por inducción enzimática	Aumentar las dosis de rifampicina
Isoniazida (INH)	Hidróxido de Al	Disminución de la absorción de INH	Administrar la INH al menos 1 hora antes que los antiácidos
	Metilprednisolona	Disminución de las concentraciones de INH probablemente por inducción del metabolismo	Aumentar la dosis de INH
Antihipertensores			
Todos los antihipertensores	AINE	Disminuye el efecto hipotensor	Controlar la cifra de presión arterial y si es necesario, aumentar la dosis de antihipertensor. El sulindaco al parecer es el AINE con menor grado de interferencia
IECA	Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio	Aumenta el riesgo de hiperpotasemia particularmente en pacientes con insuficiencia renal	Evitar esta asociación; si es posible, controlar las cifras de potasio sérico
	Azatioprina	Aumenta el riesgo de neutropenia	Controlar el recuento de leucocitos. La neutropenia generalmente aparece dentro de los 3 primeros meses
Bloqueantes β-adrenérgicos	Diltiazem, verapamilo y disopiramida	Disminución de la contractilidad miocárdica y de la velocidad de conducción AV	Emplear dosis más bajas. Vigilar la aparición de insuficiencia ventricular o bradiarritmia. No asociar en pacientes con enfermedad del seno, bradicardia sinusal o bloqueo AV
	Glucósidos digitálicos	Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV	Controlar ECG
	Cimetidina	Aumenta la concentración sérica y los efectos de alprenolol, metoprolol, propranolol y oxprenolol	Sustituir cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina. El atenolol puede ser una alternativa
	Rifampicina, barbitúrico y carbamazepina	Disminuyen la concentración sérica y la eficacia de propranolol, metoprolol y alprenolol	Cambiar a atenolol, nadolol y sotalol
Bloqueantes de los canales del calcio	Cimetidina	Aumento de las concentraciones séricas y los efectos de verapamilo, diltiazem y nifedipino. Disminuye su aclaramiento y aumenta su biodisponibilidad	Vigilar la presión arterial y si es preciso, reducir la dosis del antagonista del calcio o cambiar de anti-H_2 (la ranitidina también aumenta la biodisponibilidad de las dihidropiridinas)
	Rifampicina	Disminución importante de los niveles séricos y del efecto de diltiazem, verapamilo y nifedipino	Evitar la asociación. Utilizar otros antihipertensores
	Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína	Disminución del efecto del verapamilo y el nifedipino por inducción enzimática	Vigilar la presión arterial y si es preciso, aumentar la dosis del antagonista del calcio

Antiarrítmicos			
Amiodarona	β-Bloqueantes	Bradicardia, paro cardíaco o fibrilación ventricular	Evitar la asociación. Si fuera necesario asociar un β-bloqueante, debe hacerse en el hospital y monitorizando la actividad cardíaca
	Diltiazem y verapamilo	Bradicardia y disminución del gasto cardíaco	Vigilar signos de cardiotoxicidad
Digoxina	Diuréticos perdedores de potasio, anfotericina B y carbenoxolona	La hipopotasemia y la hipomagnesemia predisponen al desarrollo de toxicidad	Controlar la concentración sérica de K y Mg. Aportar potasio o magnesio si es preciso. Asociar diuréticos ahorradores de K
	Amiodarona, verapamilo, diltiazem, propafenona, quinidina, sulfasalazina y ciclosporina	Aumentan los niveles séricos de digoxina, disminuyendo el aclaramiento y algunos aumentando la biodisponibilidad. Los antagonistas del calcio suman sus efectos a la altura del nodo AV	Controlar los niveles séricos y ajustar la dosis de digoxina. Vigilar la aparición de bradicardia o bloqueo AV
	Colestiramina	Disminuye la absorción con riesgo de ineficacia	Separar la administración, mínimo 2 horas. Vigilar signos de ineficacia
Antihistamínicos			
Terfenadina y astemizol	Eritromicina, claritromicina, troleandomicina, fluoxetina, itraconazol y ketoconazol	Aumento importante de las concentraciones del antihistamínico que origina prolongación del intervalo QT, con riesgo de arritmias ventriculares	Evitar estas asociaciones. Utilizar otros antihistamínicos u otros antiinfecciosos
Antihistamínicos sedantes (prometazina, difenhidramina y clorfeniramina)	Hipnóticos y etanol	Depresión del SNC con afectación de la psicomotricidad y de la capacidad de respuesta	Evitar la ingesta de alcohol. No realizar actividades con riesgo de accidente, al menos al inicio del tratamiento
Anticoagulantes			
Anticoagulantes orales (acenocumarol y warfarina)	Salicilatos y otros AINE	Se suma la acción antiagregante. Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva (también con heparina)	Evitar. Si fuera preciso un salicilato, sustituir el AAS por un salicilato no acetilado. Para reducir el riesgo de hemorragia digestiva, asociar misoprostol. En los pacientes que precisen AINE es mejor usar indometazina, ibuprofeno o naproxeno que no aumentan la hipoprotrombinemia, aunque persiste el riesgo de hemorragia
	Cefalosporinas (moxalactam, cefoperazona, cefamandol, cefotetán y cefmetazol)	Producen hipoprotrombinemia, inhibiendo la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K	Evitar estas cefalosporinas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales
	Eritromicina, fluorquinolonas, fluconazol y ketoconazol	Potenciación marcada en algunos pacientes	Controlar tiemp de protrombina (TP) al introducir y al retirar el antibiótico
	Cotrimoxazol	Potencia la acción por inhibición del metabolismo del anticoagulante y quizá desplazándolo de su unión a proteínas plasmáticas	Si es posible, se debe evitar el uso de cotrimoxazol en los pacientes tratados con anticoagulantes orales
	Metronidazol	Potenciación importante del efecto anticoagulante	Disminuir la dosis de anticoagulantes, vigilar TP durante varios días o, si es posible, utilizar otro antibiótico

Tabla 10-2. *(Continuación.)*

Fármaco en uso	Fármaco interactuante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Amoxicilina e itraconazol	Caso aislado de aumento del efecto con cuadro de hemorragia	Vigilar el efecto anticoagulante en los pacientes en que se inicie tratamiento con este antibiótico
	Cimetidina	Potenciación del efecto anticoagulante en grado variable	Evitar esta asociación. Sustituir la cimetidina por otro anti-H_2 (ranitidina, famotidina y nizatidina)
	Omeprazol	Potenciación del efecto en algunos pacientes	Vigilar el efecto anticoagulante cuando se asocie
	Clofibrato, gemfibrozilo y lovastatina	Potenciación o en un elevado número de pacientes	Controlar TP y reducir la dosis del anticoagulante. Con pravastatina no se ha descrito esta interacción
	Amiodarona	Riesgo de hipoprotrombinemia excesiva y hemorragia. La amiodarona inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales El hipertiroidismo (que puede producir la amiodarona), por sí mismo, aumenta la susceptibilidad a la acción anticoagulante	Controlar con frecuencia tiempo de protrombina (TP), durante varias semanas al inicio de la asociación y durante varios meses al retirar la amiodarona. Ajustar la dosis acorde con los resultados
	Quinidina	Potenciación importante	Evitar esta asociación. Utilizar otros antiarrítmicos (procainamida y sotalol)
	Sulfinpirazona	Potenciación importante, sobre todo por inhibición del metabolismo del anticoagulante. Además tiene acción antiagregante y puede desplazar el anticoagulante de su unión a proteínas	Si fuese necesaria la asociación, vigilar estrechamente la hipoprotrombinemia
	Paroxetina	Aumenta el riesgo de hemorragia. Se desconoce el mecanismo	
	Hormonas tiroideas	Potencian el efecto anticoagulante prácticamente en todos los pacientes	Reducir las dosis de anticoagulante vigilando la evolución del TP diariamente al inicio de la asociación
	Danazol y esteroides anabolizantes	Potencian el efecto del anticoagulante y aumentan la actividad fibrinolítica. Riesgo de hemorragia aun con valores de TP adecuados	Evitar la asociación siempre que sea posible. Si se asocian, además de controlar TP y ajustar la dosis de anticoagulante, se debe vigilar estrechamente los posibles signos de hemorragia
	Rifampicina	Reduce el efecto anticoagulante en la mayoría de los pacientes, por inducción del metabolismo	Ajustar la dosis según el TP. En ciertos pacientes es difícil conseguir un nivel adecuado de anticoagulación y, si es posible, es mejor evitar la asociación
	Barbitúricos, fenobarbital y primidona	Disminuyen el efecto anticoagulante. Riesgo de hemorragia al retirar el barbitúrico	La introducción, retirada o cambio de dosis de un barbitúrico debe realizarse con un estudio-control de la respuesta hipoprotrombinemiante. No utilizar barbitúricos como hipnóticos
	Fenitoína	Inicialmente aumenta la acción anticoagulante, pero en 1-2 semanas disminuye. La fenitoína puede provocar el metabolismo, desplazar al anticoagulante de su unión a proteínas e incluso producir hipoprotrombinemia por sí misma	Si es posible, evitar la asociación
	Carbamazepina	Disminuye el efecto anticoagulante por inducción enzimática del microsoma hepático	Ajustar la dosis según la variación del TP

	Colestiramina	Disminuye la absorción del anticoagulante	Evitar la asociación siempre que sea posible. Si es necesario, distanciar la administración al menos 6 horas y controlar el TP para ajustar la dosis
	Antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol)	La acción antitiroidea se acompaña de una disminución del catabolismo de los factores de la coagulación	Vigilar el TP al introducir, retirar o cambiar la dosis del antitiroideo y ajustar las dosis según el resultado
Ansiolíticos e hipnóticos			
Benzodiazepinas en general	Antihistamínicos (algunos), analgésicos opioides, antidepresivos, antipsicóticos y etanol (ingesta aguda)	Aumento de los efectos depresores del SNC, bien por efecto central bien por inhibición del metabolismo	Advertir al paciente. Evitar el alcohol. Evitar, al menos inicialmente, las actividades con riesgo de accidente
Midazolam	Cimetidina, ranitidina, diltiazem, eritromicina, verapamilo, ketoconazol e itraconazol	Aumento de la concentración de midazolam prolongando la duración de la sedación	Evitar la asociación
Antidepresivos			
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, etc.)	Adrenalina y otras aminas simpaticomiméticas de acción directa	Riesgo de hipertensión arterial y arritmias	Evitar siempre que sea posible
	Cimetidina, quinidina, labetalol y neurolépticos	Pueden aumentar la concentración sérica del antidepresivo y aumentar sus efectos. Los neurolépticos suman la acción anticolinérgica	Vigilar la aparición de efectos adversos y reducir la dosis si es preciso. La cimetidina se puede sustituir por ranitidina, famotidina o nazitidina
	Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina	Aumentan, de manera importante en algunos casos, las concentraciones del antidepresivo, con riesgo de toxicidad	Reducir la dosis de tricíclico antes de la asociación. Controlar los niveles del antidepresivo
	IMAO no selectivos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar IMAO hasta pasados 7 días de suspender el tricíclico, salvo que se inicien simultáneamente a dosis reducidas. Con la amitriptilina hay menos riesgo
	Moclobemida	Síndrome serotonérgico que puede ser grave	No asociar. Esperar 2 semanas después de suspender el antidepresivo tricíclico
	Etanol	Depresión del SNC y riesgo de íleo paralítico	No tomar bebidas alcohólicas
	Carbamazepina, fenitoína y barbitúricos	Disminuyen las concentraciones, por acción inductora del metabolismo	Valorar síntomas de depresión. Los pacientes pueden requerir dosis más altas
IMAO no selectivos (fenelzina, tranilciptomina, etc.)	Efedrina, fenilefrina, seudoefedrina, levodopa, anfetaminas, éxtasis, cocaína y alimentos con tiramina	Crisis hipertensiva (cefalea, hipertensión arterial y hemorragia subaracnoidea)	Evitar la asociación. La crisis hipertensiva se puede tratar con fentolamina
	Antidepresivos tricíclicos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar el tricíclico hasta 2 semanas después de haber suspendido el IMAO
	Fluoxetina, sertralina y otros ISRS	Síndrome serotonérgico (calambres abdominales, mioclonías, confusión, sudoración, taquicardia e hipertensión)	Esperar 2 semanas, después de retirar el IMAO, para iniciar el inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS)
	Petidina	Excitación, rigidez, hipo o hipertensión, sudoración y coma	Evitar esta asociación. Si se precisa analgesia intensa, usar morfina con precaución

Tabla 10-2. *(Continuación.)*

Fármaco en uso	Fármaco interactuante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina)	IMAO no selectivos, moclobemida (IMAO-A), selegilina (IMAO-B), tricíclicos y litio	Síndrome serotonérgico	Esperar 5 semanas tras retirar el ISRS para iniciar el IMAO no selectivo o 2 semanas para iniciar moclobemida o tricíclico. Si hay que asociar, vigilar signos serotonérgicos y suspender si aparecen
	Carbamazepina	Síndrome serotonérgico en algunos pacientes	Vigilar la aparición de efectos adversos. Considerar la opción de usar otros antiepilépticos
Antiepilépticos			
Fenitoína	Cimetidina, isoniazida, fluconazol, fluoxetina, sulfonamidas, dicumarol, amiodarona y etanol (ingesta aguda)	Aumentan los niveles séricos de fenitoína, con riesgo de toxicidad	Controlar el nivel y los efectos tóxicos, ajustar la dosis si es preciso. Evitar dosis altas de alcohol
	Fenobarbital	Efecto variable. Inicialmente puede aumentar los niveles y en el tratamiento crónico los disminuye	Controlar niveles y ajustar dosis al introducir y al retirar el fenobarbital
	Salicilatos	Disminuyen el nivel sérico total, sin modificar la fenitoína libre, por desplazamiento de la unión a las proteínas	Interpretar adecuadamente el nivel de fenitoína con dosis altas de salicilatos
	Rifampicina y vigabatrina	Disminuyen los niveles séricos de fenitoína	Controlar los niveles y ajustar dosis al introducir, cambiar dosis o retirar la rifampicina o la vigabatrina
	Antiácidos y nutrición enteral (sonda nasogástrica)	Disminuyen la concentración de fenitoína	Separar la administración del antiácido al menos 2 horas. Con nutrición enteral mejora la biodisponibilidad dando la dosis en una única toma separada (p. ej., por la noche)
	Etanol (crónico)	Disminuyen los niveles en bebedores importantes	Mantener una ingesta moderada y controlar niveles
Fenobarbital	Fenitoína y ácido valproico	Aumentan los niveles de fenobarbital, con riesgo de toxicidad en algunos pacientes. También aumenta el fenobarbital derivado de la primidona	Controlar niveles y si es preciso, ajustar dosis. Vigilar toxicidad
	Etanol	La intoxicación aguda aumenta los niveles por inhibición del metabolismo. Crónicamente tiene efecto inductor. Se suman los efectos en SNC	Evitar la asociación siempre que sea posible. Controlar los niveles

Carbamazepina (CBZ)	Fenitoína y fenobarbital	Disminuyen la concentración de carbamazepina y aumentan las de 10,11-epoxicarbamazepina	Controlar los niveles de ambos. Determinar la 10,11-epoxiCBZ si se sospecha toxicidad con niveles normales de CBZ
	Ácido valproico y lamotrigina	Aumentan las concentraciones de 10,11-epoxiCBZ, con toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis
	Isoniazida, eritromicina, claritromicina, diltiazem, verapamilo y fluoxetina	Aumento de las concentraciones y toxicidad. En muchos casos, por inhibición del metabolismo hepático. Con INH, la toxicidad aparece con dosis superiores a 200 mg/día, en la mayoría de los pacientes al 1.º-2.º días de asociarlo. La fluoxetina puede producir parkinsonismo y síndrome serotonérgico	Controlar los niveles y ajustar la dosis, tanto al introducir como al retirar o modificar la dosis del fármaco interaccionante. Vigilar toxicidad al asociar o ineficacia al retirar. Valorar otros antagonistas del calcio u otros antibióticos
Ácido valproico (VPA)	Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina	Disminuyen los niveles, por la acción inductora del metabolismo hepático	Controlar niveles y ajustar dosis al asociar, retirar o cambiar dosis de alguno de estos fármacos
	Salicilatos	Aumentan la fracción libre de VPA, produciendo toxicidad en algunos pacientes	Vigilar la evolución del paciente si se instaura un tratamiento crónico con salicilatos
Lamotrigina	Fenobarbital y fenitoína	Reducción marcada de los niveles séricos de lamotrigina	Monitorizar niveles y ajustar dosis cuando sea preciso
	Ácido valproico	Aumento de los niveles	Control del nivel y ajuste de la dosis si aparece toxicidad
Hipoglucemiantes			
Sulfonilureas	β-Bloqueantes	Ocultan ciertos síntomas de hipoglucemia, retrasan la recuperación de la hipoglucemia y pueden desencadenar hipertensión	Si es necesario, será preferible un β-bloqueante cardioselectivo
	Antiácidos, antihistamínicos-H_2 y omeprazol	Aumento en la absorción de tolbutamida, glibenclamida y glipizida, que puede producir hipoglucemia	Si no se puede evitar la asociación, vigilar estrechamente la posible hipoglucemia
	Salicilatos	Aumento de la acción hipoglucemiante, particularmente de la clorpropamida	Controlar la glucemia y los síntomas de hipoglucemia Reducir la dosis del hipoglucemiante
	Clofibrato	Hipoglucemia, en algunos casos graves, al asociarlo con tolbutamida	Vigilar glucemia y sintomatología Reducir la dosis del hipoglucemiante
	Fluoxetina e IMAO no selectivos	Aumentan o prolongan el efecto hipoglucemiante	Controlar la glucemia al asociar el antidepresivo
	Sulfonamidas y sulfinpirazona	Hipoglucemia. Disminuyen la eliminación de tolbutamida, clorpropamida, glipizida y glibenclamida	Evitar la asociación

[a] Por la frecuencia de utilización de los fármacos, la necesidad de utilizarlos crónicamente o por la potencial gravedad de las consecuencias de la interacción. Para más información, véase el capítulo correspondiente.

favorecer la toxicidad; por ejemplo, los diuréticos que facilitan la pérdida de K^+ o los adrenérgicos que aumentan la sensibilidad a las arritmias.

c) En el sistema renal y endocrino. Es posible reducir la pérdida de K^+ que algunos diuréticos producen mediante la acción de otros diuréticos que retienen K^+. La acción hipoglucemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos (tiazidas, esteroides corticales y anticonceptivos orales) o incrementada por otros (β-bloqueantes).

d) En la terapéutica anticoagulante. Se provocan acciones sinérgicas entre anticoagulante, antiagregante, fármacos que reducen la flora bacteriana intestinal y su producción de vitamina K.

e) En la terapéutica antineoplásica. Se producen importantes sinergias al administrar fármacos que actúan por mecanismos distintos y en sitios diferentes del ciclo celular.

f) En la terapéutica antiinfecciosa. Aunque es preferible administrar antibióticos específicos en función del germen patógeno, existen asociaciones muy bien fundamentadas que actúan por mecanismos sinérgicos. Serán analizadas en los correspondientes capítulos.

En la tabla 10-2 se exponen las interacciones que se considera que tienen mayor trascendencia clínica para su rápida localización. A lo largo de los capítulos del libro se indicarán las interacciones de los distintos grupos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Bertz RJ, Granneman GR. Use of *In Vitro* and *In Vivo* Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.

Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. *BMJ* 1988; 296: 845-849.

CINIME. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1995. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1996; 20: 114-116.

Hansten PD, Horn JR, eds. *Drug interactions and updates,* 8.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1993 (updates up to 1997).

Jankel CA, Speedle SM. Detecting drug interactions: a review of literature. *DICP* 1990; 24: 982-989.

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322.

Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf* 1994; 11: 114-144.

Quinn DI, Day RO. Drug Interactions of Clinical Importance. An Updated Guide. *Drug Saf* 1995; 12: 393-452.

11

Farmacología clínica: objetivos y metodología

J. A. Armijo

I. CONCEPTOS GENERALES

1. Definición y objetivos

La farmacología clínica puede definirse como ciencia y como especialidad médica. Como ciencia estudia la acción de los fármacos sobre el organismo humano y la del organismo humano sobre los fármacos, tanto en las personas sanas como en los enfermos. Como especialidad médica, la farmacología clínica se ocupa, junto a otras especialidades médicas y otras profesiones sanitarias, de conseguir una óptima utilización de los medicamentos aumentando su eficacia y disminuyendo su riesgo; es decir, de racionalizar la utilización de los medicamentos mediante la elección del fármaco y la pauta de administración más adecuadas para cada paciente.

Los objetivos de la farmacología clínica son:

a) Obtener información sobre las acciones de los fármacos en el ser humano mediante la investigación clínica, mediante ensayos clínicos y estudios de farmacocinética clínica, farmacovigilancia y utilización de medicamentos.

b) Recopilar, evaluar de forma crítica y sistematizar la información sobre la utilización más adecuada de los medicamentos y difundir esta información.

c) Aplicar estos conocimientos para mejorar la utilización de los medicamentos en la práctica clínica mediante el establecimiento de una política de utilización de los medicamentos, consultas terapéuticas, monitorización de niveles séricos de fármacos, control del cumplimiento y desarrollo de programas de farmacovigilancia.

2. Actividades y metodología

Para conseguir estos objetivos, la farmacología clínica realiza las siguientes actividades: individualización del tratamiento farmacológico, control del cumplimiento terapéutico, programas de farmacovigilancia, realización de ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos e información sobre fármacos.

Antes de presentar estas actividades es conveniente definir algunos términos que se utilizan habitualmente en la evaluación y utilización de medicamentos, teniendo en cuenta que estas definiciones pueden variar ligeramente de las expuestas en otros capítulos.

Eficacia es el efecto terapéutico objetivable en condiciones controladas. *Efectividad* es el efecto terapéutico objetivable en las condiciones habituales de utilización. *Eficiencia* es la efectividad conseguida al menor coste. *Beneficio* son los efectos beneficiosos, objetivos y subjetivos, derivados de un tratamiento farmacológico. *Toxicidad* designa los efectos indeseables que aparecen cuando se utilizan dosis altas, hay acumulación o en caso de intoxicación. *Reacción adversa* es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre. La *relación eficacia-toxicidad* es la valoración conjunta de la eficacia de un tratamiento farmacológico frente a su toxicidad. La *relación beneficio-riesgo* es la valoración de todos los efectos beneficiosos de un tratamiento farmacológico frente a sus riesgos. La *relación coste-beneficio* es la valoración de los beneficios de un tratamiento farmacológico frente a su coste y al coste de los riesgos que conlleva, en terminos económicos.

II. INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN TERAPÉUTICA

Como se ha expuesto en anteriores capítulos, la respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características del fármaco, de la forma en que se administre, de las características del paciente y de su enfermedad y de las interacciones con otros fármacos que se administren simultáneamente. Estos factores hacen que la dosis «habitual» o «estándar» pueda ser insuficiente en unos pacientes y tóxica en otros. Sólo será adecuada para todos los pacientes cuando el índice terapéutico del fármaco sea tan grande que puedan utilizarse dosis altas (eficaces en todos los pacientes) sin efectos tóxicos, como sucede con algunas vitaminas y penicilinas (fig. 11-1 A). Con los demás fármacos debe individualizarse el tratamiento para mejorar la eficacia y evitar la toxicidad.

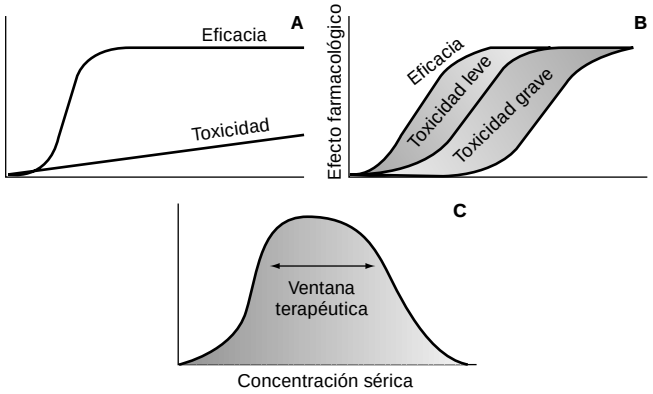


Fig. 11-1. Relación nivel-efecto. Las penicilinas alcanzan su máxima eficacia con escasa toxicidad y no requieren monitorización (A). Con digoxina, teofilina, aminoglucósidos o antiepilépticos empieza a observarse toxicidad leve o grave antes de alcanzar la máxima eficacia, pero hay un intervalo óptimo en que se consigue una buena eficacia con escasa toxicidad (B). Con antidepresivos y neurolépticos puede disminuir la eficacia al aumentar la dosis (C).

La *monitorización de fármacos* en terapéutica o control del tratamiento farmacológico es la evaluación de la eficacia y de la toxicidad de los fármacos en la práctica clínica. Su finalidad es individualizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo a las necesidades de cada paciente. Habitualmente se utilizan criterios clínicos, aumentando la dosis hasta que se consigue la eficacia deseada o aparece toxicidad. Este método es el más indicado en todas aquellas situaciones en las que se pueden valorar fácilmente los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos, como sucede con los analgésicos. En algunas ocasiones la utilización de criterios clínicos no es fácil o posible y, en su lugar, se monitorizan constantes vitales (como la presión arterial en el tratamiento antihipertensor) o parámetros bioquímicos (como la actividad de protrombina en el tratamiento con anticoagulantes orales, o la glucemia en el tratamiento antidiabético). Cuando no es posible emplear estos criterios, puede considerarse que la ineficacia es resistencia y decidir asociar otros fármacos, y que la toxicidad es intolerancia y decidir sustituir el fármaco por otro, en lugar de ajustar la dosis. En estos casos pueden utilizarse los niveles séricos o plasmáticos de fármacos para individualizar el tratamiento, como un aspecto más del control del tratamiento farmacológico.

La *monitorización de los niveles séricos de fármacos* se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y que ésta, a su vez, guarda mejor relación con las concentraciones séricas que la dosis (debido a la variabilidad individual en las características farmacocinéticas). Cuando esto no es así o hay factores que alteran la relación entre concentraciones séricas y los efectos (v. cap. 6, II), la determinación de los niveles séricos (entendiendo por niveles la concentración obtenida en las condiciones que mejor refleja el efecto) tendrá poca utilidad. Por otra parte, esta monitorización no está justificada para todos los fármacos ni en todos los pacientes o circunstancias, sino sólo en aquellos casos en que el beneficio de la determinación supera su coste. Para que la monitorización de un fármaco esté justificada debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles, unos requisitos que justifiquen que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente (tabla 11-1).

1. Necesidad de controlar el tratamiento mediante la determinación de los niveles séricos de fármacos

a) Fármacos con un índice terapéutico pequeño. En estos fármacos es frecuente que la dosis «habitual» pueda producir intoxicaciones (fig. 11-1 B), especialmente en los pacientes en que está reducida la eliminación, como sucede con la teofilina en los enfermos con insuficiencia cardíaca y hepática o con los aminoglucósidos en el prematuro. El miedo a provocar efectos tóxicos graves determina que en la práctica se establezca un techo que no suele superarse (p. ej., 1.000 mg/día de aminofilina, 5 mg/kg de fenitoína o 3 g/día de procainamida) aunque estas dosis puedan ser insuficientes (hay pacientes que necesitan más de 2.000 mg/día de aminofilina, 7 mg/kg de fenitoína o 5 g/día de procainamida). En estos casos, la determinación de los niveles séricos demuestra que los niveles son insufientes y da seguridad para aumentar la dosis cuando la respuesta no es buena.

b) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia. Un ejemplo de esta dificultad es la utilización profiláctica de los fármacos, como sucede con la teofilina en la prevención de las crisis asmáticas, los antiarrítmicos en la prevención de arritmias graves, los antiepilépticos en la prevención de las convulsiones febriles o el litio en la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Otras veces, la valoración clínica es excesivamente lenta (p. ej., una epilepsia con pocas crisis al año) o compleja (como la valoración de muchos cuadros psicóticos). Por último, hay fármacos que a dosis altas pueden empeorar el estado del paciente (fig. 11-1 C) (como sucede con la nortriptilina en la depresión, la clorpromazina en la psicosis, la procainamida que puede producir extrasístoles y taquicardia ventricular, la fenitoína o el clonazepam, que provocan crisis epilépticas y la digoxina, que es responsable de arritmias), por lo que resulta difícil saber si se debe aumentar o reducir la dosis.

c) Dificultad para valorar clínicamente la toxicidad. Hay signos y síntomas que pueden deberse a la enfermedad o a la toxicidad de los fármacos. Por ejemplo, el nerviosismo y la excitación en un paciente con infarto de miocardio pueden ser psicológicos o deberse a una intoxicación por lidocaína; la hiperexcitabilidad de un asmático puede estar causada por hipoxia o por intoxicación por teofilina; las náuseas y los vómitos pueden deberse a

una gastritis o a intoxicación por digoxina o teofilina, y los efectos secundarios por antidepresivos pueden ser síntomas de depresión. Otras veces, los efectos tóxicos pueden pasar desapercibidos; por ejemplo, la «personalidad epiléptica» atribuida a la enfermedad suele ser un efecto tóxico de los antiepilépticos; la encefalopatía por fenitoína se ha atribuido con frecuencia a causas orgánicas y algunos niños con bajo rendimiento escolar mejoran al reducir la dosis de fenobarbital.

d) Necesidad de asegurar la eficacia. Cuando el éxito o el fracaso de un tratamiento es vital (infecciones graves, arritmias, etc.), no es posible aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta clínica. Por ejemplo, en un paciente inmunodeprimido con una infección grave no se puede administrar una dosis baja de gentamicina para aumentarla si no es suficiente, ni tampoco administrar dosis tan altas que aseguren la eficacia a costa de un grave riesgo de toxicidad.

e) Necesidad de prevenir la toxicidad. En general, no parece razonable tener que llegar a producir efectos tóxicos para saber que se ha alcanzado el techo terapéutico de un fármaco, pero debe evitarse especialmente cuando la toxicidad puede ser grave (arritmias por procainamida, convulsiones y coma por teofilina) o irreversible (ototoxicidad por aminoglucósidos).

f) Dificultad para ajustar la dosis. En los fármacos con cinética no lineal es difícil ajustar la dosis, ya que pequeños aumentos de ésta pueden provocar grandes aumentos del nivel, pasando de una dosis ineficaz a una tóxica (v. cap. 6). La fenitoína, los salicilatos (a dosis altas) y la teofilina (en algunos pacientes) presentan esta dificultad en el ajuste de la dosis. Además, hay factores cuya influencia es irregular, cambiante o difícilmente valorable (la influencia de la insuficiencia cardíaca o de la cirrosis sobre los niveles de teofilina, la eliminación de los aminoglucósidos en el prematuro o las interacciones de los antiepilépticos). En estos casos, no es posible predecir con qué intensidad, y en ocasiones ni siquiera en qué sentido, se ejerce esta influencia. En la insuficiencia renal pueden utilizarse nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de los fármacos, pero el 50 % de los pacientes quedan fuera de los intervalos óptimos.

2. Requisitos que justifican la determinación de los niveles séricos de fármacos

Para que la determinación de los niveles séricos de un fármaco esté justificada es preciso que exista un método analítico fiable y asequible que permita su determinación, que haya una pobre relación entre dosis administradas y niveles alcanzados y que exista una buena relación entre los niveles séricos del fármaco y sus efectos terapéuticos y/o tóxicos, es decir, un intervalo óptimo (tabla 11-1).

Tabla 11-1. Requisitos para que la determinación de los niveles séricos de fármacos sea útil en la práctica clínica

1. *Que sea necesaria*
   - Fármacos con un índice terapéutico pequeño
   - Con dificultad para valorar clínicamente la eficacia
   - Con dificultad para valorar clínicamente la toxicidad
   - Cuando sea necesario asegurar la eficacia
   - Cuando sea necesario prevenir la toxicidad
   - Cuando sea importante controlar el cumplimiento
   - Con dificultad para ajustar la dosis
2. *Que esté justificada*
   - Con gran variabilidad en la relación dosis-nivel
   - Con cinética dosis-dependiente
   - Con un intervalo óptimo establecido
   - Que pueda determinarse por un método analítico asequible y fiable
   - Que se conozcan los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que alteran el significado de su nivel sérico
   - Cuya determinación sea útil en la práctica clínica
3. *Que se utilice correctamente*
   - Que la muestra se extraiga correctamente
   - Que el resultado sea fiable
   - Que se interprete farmacocinética y farmacodinámicamente
   - Que el nivel sérico del fármaco se utilice en su contexto clínico como una ayuda, no como una guía única de tratamiento

La variabilidad en la respuesta a los fármacos depende de múltiples factores farmacocinéticos, que modifican los niveles plasmáticos, y de factores farmacodinámicos, que alteran la sensibilidad a un determinado nivel. Además, la dosis prescrita puede ser distinta de la tomada por el paciente por errores en la administración o incumplimiento terapéutico. La determinación de los niveles séricos de los fármacos permite diferenciar las causas debidas a incumplimiento de las farmacocinéticas y de las farmacodinámicas y tomar las medidas adecuadas: si la causa de un fracaso reside en que los niveles son bajos debe aumentarse la dosis, pero si se debe a resistencia hay que cambiar de medicación. Cuanto peor sea la relación entre la dosis y el nivel sérico, y mejor la relación entre el nivel sérico y el efecto, tanto más útil resultará la determinación de los niveles en el control del tratamiento.

Sin duda, las diferencias individuales en el metabolismo de fármacos como antidepresivos, antiepilépticos, neurolépticos y teofilina o en la eliminación renal de otros como aminoglucósidos, digoxina y litio son la causa más frecuente de las diferencias en los niveles séricos que se alcanzan con la misma dosis en distintos pacientes, y que para algunos fármacos pueden ser superiores a diez. Otras veces, las diferencias en la respuesta se deben a factores fisiológicos, patológicos o yatrógenos. Cuando la relación entre la dosis y los niveles séricos es buena, fácilmente puede calcularse la dosis necesaria para alcanzar un nivel o predecir el nivel que se alcanzará con una dosis. En estos casos, como el del fenobarbital, la determinación de los niveles séricos es poco útil para ajustar la dosis, pero continúa teniendo utilidad para el control del cumplimiento terapéutico.

La relación entre los niveles séricos y los efectos es, habitualmente, mejor que la existente entre la dosis y los niveles séricos. Sin embargo, hay factores que hacen que un nivel sérico determinado origine diferentes efectos, alterando el significado del nivel. Cuando la influencia de un factor es conocida, puede tenerse en cuenta al interpretar el nivel; por ejemplo, un nivel de digoxina de 1,5 ng/ml puede ser eficaz y bien tolerado en unos pacientes, producir toxicidad cuando hay hipopotasemia y ser insuficiente en un paciente con fibrilación auricular. Cuando los factores son desconocidos, o no valorables, el significado del nivel se vuelve dudoso y pierde utilidad en la práctica clínica. Los

factores que alteran la relación entre los niveles séricos y los tisulares (unión a proteínas) o entre los niveles tisulares y los efectos (metabolitos activos y tolerancia) se comentaron en el capítulo 6.

3. Relación coste-beneficio

Para que la determinación de los niveles séricos de fármacos esté justificada se requiere, además, que el beneficio que aportan en la práctica clínica compense su riesgo y coste. En la tabla 11-2 se exponen los principales aspectos que los determinan. Debe tenerse en cuenta que cuando las determinaciones se realizan de forma incorrecta (por inadecuada obtención de las muestras) o cuando no se adopta la actitud terapéutica adecuada (por interpretación incorrecta de los resultados) no aportan un beneficio. La conclusión es que sólo están justificadas las determinaciones de niveles séricos de fármacos cuando se puede garantizar su uso adecuado.

4. Concepto de intervalo terapéutico o intervalo diana

La relación entre niveles séricos y efectos terapéuticos o tóxicos es una curva sigmoidea: a partir de un determinado nivel comienzan a observarse los efectos, aumentando con los niveles hasta llegar a un límite por encima del cual no se consigue mayor eficacia o, incluso, puede disminuir. El intervalo terapéutico es el intervalo de niveles séricos en que la mayor parte de los pacientes tienen una buena respuesta sin toxicidad (fig. 11-1 B). Por debajo de este intervalo es frecuente que el tratamiento sea ineficaz y por encima es frecuente que se observen efectos tóxicos. Sin embargo, hay pacientes que pueden responder a niveles por debajo de este intervalo y otros precisan niveles por encima de éste.

Sin embargo, la existencia de factores que alteran la relación entre nivel sérico y efecto comentados en el capítulo 6 hace que el intervalo terapéutico deba interpretarse de forma flexible ya que es posible que algunos pacientes dentro de este intervalo estén mal controlados o presenten signos tóxicos y también que pacientes con niveles subterapéuticos estén controlados o que pacientes con niveles tóxicos toleren bien el tratamiento. Por ello se prefiere denominar al intervalo terapéutico intervalo diana u óptimo, ya que sirve de referencia para ajustar la dosis y diseñar nuevas pautas de administración. De igual forma, no deben tratarse los niveles sino el paciente, es decir, que el nivel sérico no debe ser una guía prioritaria del tratamiento, sino una ayuda más supeditada siempre a la respuesta clínica observada en el paciente.

Tabla 11-2. Utilidad de la monitorización de los niveles séricos de fármacos: relación coste-beneficio

1. BENEFICIOS
   - *a) Directos*
     - Menor mortalidad
     - Menores reacciones adversas
     - Mejor calidad de vida
     - Menor duración del tratamiento, de la hospitalización y de la baja laboral
   - *b) Indirectos*
     - Mejor conocimiento de la farmacocinética, de las interacciones y de los factores que motivan ineficacia o toxicidad
     - Mejoría de los hábitos terapéuticos del médico
     - Mejor cumplimiento terapéutico del paciente
2. COSTES
   - *a) Directos*
     - Molestias y riesgo de la extracción
     - Coste de las determinaciones
     - Coste de los servicios que realizan e informan las determinaciones
   - *b) Indirectos*
     - Tiempo de los médicos y las enfermeras en rellenar las hojas de petición
     - Riesgo de ineficacia y toxicidad por uso inadecuado de las determinaciones

5. Indicaciones de la monitorización de los niveles séricos de fármacos

La monitorización de los niveles séricos de fármacos tiene las siguientes indicaciones en la práctica clínica:

a) Individualización de la dosis de los fármacos que, por tener un índice terapéutico pequeño, amplia variabilidad individual y dificultad para ajustarlos mediante criterios clínicos, se infrautilizan por miedo a su toxicidad. Para individualizar la dosis se necesita un intervalo óptimo que sirva de referencia. Habitualmente se intenta alcanzar el límite inferior del intervalo óptimo y si no es suficiente, se va aumentando la dosis hasta su límite superior. Antes de iniciar el tratamiento es posible predecir la dosis que necesita un paciente a partir de datos poblacionales que establecen cuánto aumenta el nivel sérico de un fármaco por cada mg/kg/día (índice nivel/dosis) en pacientes de características similares. Por ejemplo, se han establecido los índices nivel/dosis de los antiepilépticos que corresponden a diferentes grupos de edad y presencia de otros antiepilépticos. Para algunos fármacos, como litio, amitriptilina o imipramina, se puede calcular la dosis necesaria para alcanzar un nivel estable a partir de la concentración sérica alcanzada a las 24 horas de una dosis de prueba. En pacientes particularmente complejos se pueden realizar varias determinaciones, calcular los parámetros farmacocinéticos individuales y, a partir de ellos, la dosis y el intervalo de administración necesarios. No obstante, el método más habitual es ajustar la dosis de acuerdo con un nivel estable. Para la mayor parte de los fármacos, la relación entre la dosis/kg/día y el nivel estable es lineal, por lo que la nueva dosis se calcula mediante una regla de tres. En los fármacos con cinética no lineal, es decir, cuando los parámetros de absorción, dis-

tribución o eliminación varían con la dosis o el tiempo, el ajuste de la dosis es más complejo (v. cap. 4).

b) Control del cumplimiento terapéutico, sea como un método indirecto para estimular el cumplimiento o, con mayor frecuencia, para aclarar la causa de un fracaso terapéutico en que se sospecha que el paciente no toma bien la medicación.

c) Por falta de respuesta, para aclarar si la ineficacia de un tratamiento se debe a dosis insuficientes, a resistencia al tratamiento o, en algunos casos, al exceso de medicación.

d) Por sospecha de toxicidad, para saber si unos signos o síntomas dudosos se deben a la propia enfermedad o a la medicación, si se trata de efectos secundarios idiosincrásicos o transitorios, o de efectos tóxicos y, en caso de politerapia, a qué fármaco se deben.

Además de estas indicaciones de aplicación directa al tratamiento de los pacientes, la monitorización de los niveles séricos permite estudiar las características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas, patológicas y yatrógenas que pueden alterarlas, identificar los factores que originan niveles excesivamente bajos o altos y diseñar pautas específicas de administración que eviten el riesgo de ineficacia o toxicidad.

6. Fármacos que suelen monitorizarse

Los fármacos cuyos niveles séricos suelen monitorizarse en la práctica clínica pueden dividirse en diversos grupos (tabla 11-3). En primer lugar hallamos fármacos de uso común, como la digoxina y la teofilina. Para ambos se han establecido pautas de utilización basadas en la determinación de sus niveles séricos, lo cual hace innecesario monitorizar a todos los pacientes tratados con estos fármacos.

A continuación hay fármacos con indicaciones preferentemente hospitalarias (amikacina, gentamicina y vancomicina), aunque algunos, como los aminoglucósidos, se empleen también en atención primaria.

Después se enumeran algunos fármacos de utilización especializada, como los antiepilépticos, los psicofármacos (antidepresivos, litio y neurolépticos), los antiarrítmicos y algunos antiinflamatorios (salicilatos a dosis altas y oro en el tratamiento de la artritis reumatoidea). Entre ellos, los monitorizados con mayor frecuencia son los antiepilépticos y el litio, mientras que los antidepresivos, los neurolépticos, los antiarrítmicos, los salicilatos y el oro se monitorizan en España con poca frecuencia.

Por último, y con indicaciones exclusivamente hospitalarias, se incluye la ciclosporina en la prevención del rechazo de un trasplante. Además, hay determinaciones de interés toxicológico (barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, paracetamol y salicilatos) que utilizan los servicios de urgencias o de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de una intoxicación y las medidas que hay que adoptar.

Tabla 11-3. Intervalos óptimos de los fármacos habitualmente monitorizados

Fármaco	Intervalo óptimo
Digoxina	0,5-1,5 (2) ng/ml
Teofilina	(5)10-15 (20) mg/l
Antibióticos	
Amikacina	
Nivel en el mínimo	1-4 (8) mg/l
Nivel en el máximo	20-25 (30) mg/l
Gentamicina, netilmicina y tobramicina	
Nivel en el mínimo	0,5-1 (2) mg/l
Nivel en el máximo	6-8 (10) mg/l
Vancomicina	
Nivel en el mínimo	5-10 mg/l
Nivel en el máximo	25 (50) mg/l
Antiepilépticos	
Carbamazepina[a]	4-8 (12) mg/l
Fenitoína[b]	(5) 10-20(25) mg/l
Etosuximida	40-80 (100) mg/l
Fenobarbital	(10) 15-25 (40) mg/l
Primidona[c]	5-10 mg/l
Valproato sódico[b]	50-100 (150) mg/l
Psicofármacos	
Amitriptilina + nortriptilina	(80) 150-250 (300) ng/ml
Imipramina + desipramina	150-250 (300) ng/ml
Nortriptilina	50-150 ng/ml
Litio	(0,5) 0,8-1,2 (1,5) mEq/l
Clorpromazina	(50) 100-200 (300) ng/ml
Haloperidol	(6) 10-15 ng/ml
Antiarrítmicos	
Lidocaína[b]	(1) 2-5 mg/l
Procainamida[a]	(2) 4-8 (10) mg/l
Quinidina	(1,5) 3-5 (6) mg/l
Salicilatos[b]	150-300 (400) mg/l
Ciclosporina (en sangre)[a]	150-300 ng/ml

Los niveles corresponden al mínimo, es decir, antes de la dosis de la mañana. El primer paréntesis indica los niveles que pueden ser eficaces en algunos pacientes leves. El segundo paréntesis indica niveles que pueden ser necesarios en pacientes resistentes. Los niveles máximos de los aminoglucósidos se miden a los 30 min de finalizar la infusión y los de la vancomicina a la hora. El intervalo de ciclosporina de 150-300 ng/ml es para los trasplantes de médula ósea y 6 primeros meses de trasplante renal (después es de 75-150 ng/ml); en los trasplantes hepáticos, cardíacos y pancreáticos se utiliza un intervalo de 250-350 ng/ml los primeros meses y de 150-250 ng/ml después; en algunos pacientes puede ser conveniente determinar los niveles de ciclosporina + metabolitos.

[a] Puede ser útil determinar los metabolitos activos.
[b] Puede ser útil determinar la concentración libre.
[c] Se controla mediante los niveles de fenobarbital.

En el recién nacido es particularmente importante la monitorización de digoxina y teofilina; en el niño, de antiepilépticos y teofilina; en el anciano, de digoxina, psicofármacos y teofilina, y en la embarazada, de antiepilépticos, digoxina y teofilina (y el litio en los raros casos en que sea necesario utilizarlo). En los pacientes con alteraciones renales es importante la monitorización de di-

goxina, vancomicina y litio; en los casos de insuficiencia cardíaca, digoxina, teofilina y antiarrítmicos, y en las alteraciones hepáticas, teofilina y lidocaína.

7. Realización de la monitorización

a) Dónde debe realizarse. Las determinaciones de niveles séricos de fármacos deben llevarse a cabo en un servicio especializado al que pueda acceder el paciente con facilidad, que sea fiable y rápido en la obtención de los resultados, que tenga capacidad para interpretarlos farmacocinética y farmacodinámicamente, y que ofrezca con rapidez un informe de los resultados con la orientación terapéutica que proceda. Cuando esto no sea posible pueden realizarse las determinaciones en otros servicios e incluso en la propia consulta, pero debe garantizarse que las muestras son extraídas correctamente, que los resultados son fiables y que su interpretación es adecuada.

b) Cómo debe realizarse. En los fármacos de semivida corta, las fluctuaciones de las concentraciones séricas durante un intervalo de administración son importantes, y cuando los intervalos no son uniformes, se produce una acumulación durante el día, con niveles máximos tras la toma de la noche y niveles mínimos a primera hora de la mañana (v. fig. 6-10). Para otros fármacos se han descrito variaciones de tipo circadiano a lo largo del día. También hay fármacos en los que tarda en alcanzarse el equilibrio entre los niveles séricos y tisulares. Por ello, las extracciones de las muestras de sangre deben realizarse teniendo en cuenta los siguientes criterios:

α) El nivel ha de ser estable, es decir, el paciente debe tomar la misma dosis durante más de 5 veces la semivida de eliminación del fármaco. Este nivel tardará más en alcanzarse y será más alto respecto al alcanzado tras una dosis cuanto más lenta sea la eliminación (fig. 11-2).

β) La concentración sérica debe estar equilibrada con la tisular, por lo que en algunos fármacos, como aminoglucósidos, digoxina, teofilina o vancomicina, la extracción tiene que realizarse en la fase posdistributiva (v. cap. 4).

γ) La extracción de las muestras debe efectuarse en el momento del día y del intervalo de administración para el que fue establecido el intervalo óptimo, que suele ser en el mínimo antes de la primera dosis de la mañana. En algunos fármacos, como teofilinas de absorción rápida, antibióticos y antiarrítmicos, es conveniente determinar además el máximo; en los fármacos con semivida corta como los aminoglucósidos, las diferencias entre el mínimo y el máximo son más acusadas, por lo que debe extremarse el cuidado para evitar errores.

δ) Antes de tomar otras medidas, como dosis de choque en caso de ineficacia o supresión del fármaco en caso de toxicidad, que oculten los bajos o altos niveles que las han causado.

ε) Se extraen 3-5 ml de sangre sin ningún anticoagulante. En neonatos pueden utilizarse muestras capilares obtenidas por punción de un dedo o del talón. La muestra no debe extraerse de una vía de perfusión para evitar su contaminación o dilución. Las muestras deben conservarse en nevera a 4 ºC, sin congelar, cuando se vaya a tardar más de 4 horas en analizarlas.

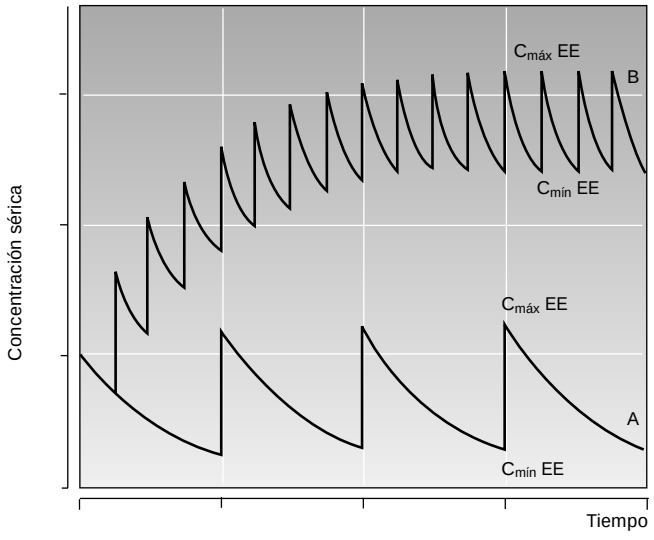


Fig. 11-2. Momento de obtención de las muestras: para los aminoglucósidos, con una semivida de 2 horas, es conveniente determinar el mínimo ($C_{mín}$EE) y el máximo ($C_{máx}$EE) en nivel estable, a las 12-24 horas (A). Para el fenobarbital, con una semivida de 72 horas, basta determinar el mínimo, siempre en nivel estable, y a los 15-20 días (B).

Tabla 11-4. Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos que se recogen en la hoja de petición

Características del paciente
Edad
Peso
Superficie corporal (metotrexato)
Edad gestacional (neonatos)

Características de su enfermedad
Enfermedad de base
Motivo concreto por el que se administra el fármaco
Estado clínico del paciente
Respuesta al tratamiento

Características del tratamiento
Preparado comercial
Dosis e intervalo de administración
Vía de administración
Duración del tratamiento
Fecha de ingreso (en pacientes que acaban de ingresar)
Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el nivel estable)

Factores que pueden alterar el significado farmacocinético o farmacodinámico del nivel sérico
Embarazo
Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente

Características de obtención de la muestra o las muestras
Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
Fecha y hora de obtención de las muestras
Lugar y método de obtención de las muestras

Motivo por el que se necesita la determinación
Para individualizar la dosis
Para controlar el cumplimiento terapéutico
Por ineficacia
Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

Tabla 11-5. Componentes de un informe sobre el nivel sérico de un fármaco

Interpretación farmacocinética
Valoración de si el nivel corresponde a la dosis
Si no es así, valoración de los factores del paciente, su enfermedad, tratamiento u obtención de muestras a los que puede deberse
Si la extracción no ha sido correcta, estimación del nivel previsible
Interpretación farmacodinámica
Valoración de si los niveles justifican la ineficacia o la presunta toxicidad
Si no es así, valoración de los factores del paciente, su enfermedad, tratamiento u obtención de muestras a los que puede deberse
Orientación terapéutica
Se indican los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta las características del paciente, la evolución de su enfermedad y la respuesta al tratamiento actual y a tratamientos previos
Si hay que cambiar la dosis, se indica cuánto debe aumentarse o reducirse y el nivel esperado con el cambio
En caso de intoxicación se indican las medidas que deben tomarse
Si es necesario suprimir de forma transitoria la medicación, se indican el tiempo de supresión y los niveles esperados
Si es necesario cambiar de tratamiento, se indican los fármacos de elección, sus dosis y la pauta del cambio

c) Hojas de petición. Para informar el resultado se requieren datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento, y la obtención de las muestras. Se utilizan hojas de petición específicas en las que se recogen los datos que se indican en la tabla 11-4. Los errores o las omisiones en los datos de estas hojas pueden dar lugar a informes incompletos e incluso erróneos.

d) Informe. En el informe se realiza una interpretación farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y tratamiento, así como las condiciones en que se han extraído las muestras. De acuerdo con ambas, se da una orientación terapéutica sobre los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a tratamientos previos (tabla 11-5).

III. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

1. Concepto

Cumplimiento terapéutico, adhesión a la medicación, fidelidad o docilidad terapéutica *(compliance)* es el grado en que la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o los hábitos de vida de un paciente coinciden con lo prescrito por su médico. El incumplimiento terapéutico puede deberse a: *a)* errores de omisión, cuando el paciente no toma los medicamentos prescritos; *b)* errores de propósito, cuando el enfermo ha entendido erróneamente o decide por su cuenta tomar o dejar de tomar un medicamento en una situación inadecuada; *c)* errores de dosificación, cuando el paciente toma una dosis distinta de la prescrita; *d)* errores de seguimiento de una pauta, cuando el paciente toma la medicación durante más o menos tiempo del prescrito, o no tiene en cuenta las observaciones sobre tomarla en ayunas o de evitar la administración simultánea de determinados alimentos, y *e)* errores de mantenimiento de medicamentos o de automedicación que dan lugar a asociaciones de medicamentos no previstas.

La consecuencia del incumplimiento por «defecto» es la falta de respuesta terapéutica. La ineficacia del tratamiento por incumplimiento es una de las principales causas de fracaso de tratamientos crónicos de eficacia comprobada (tuberculosis, hipertensión, epilepsia, etc.), en los que la mayor parte de las recidivas se deben a que el paciente deja de tomar la medicación. También es causa de fracaso de tratamientos agudos (como infecciones agudas tratadas con antibióticos) que no se curan o recidivan porque los pacientes no toman la medicación el tiempo necesario. Esta aparente ineficacia distorsiona el valor terapéutico que el médico otorga al medicamento, lo que le lleva a considerar ineficaces a medicamentos que los pacientes no toman de forma correcta, a tomar decisiones inadecuadas, como asociar otros fármacos, e incluso a alterar el diagnóstico inicial de la enfermedad ante la falta de respuesta. Además, empeora la relación médico-paciente, ocasiona el almacenamiento de los medicamentos no utilizados y representa un coste sanitario y económico. El incumplimiento por «exceso» suele ser responsable de interacciones e intoxicaciones.

En ocasiones, el incumplimiento se debe a que el paciente nota efectos indeseables que le inducen a dejar la medicación. Debe diferenciarse entre los efectos secundarios leves, y en general transitorios, que se observan al comienzo del tratamiento, de las reacciones idiosincrásicas o tóxicas graves en las que la supresión de la medicación sería correcta (lo que algunos autores han llamado incumplimiento «inteligente»). Por ello, es conveniente explicar al paciente ambos tipos de efectos y la actitud que debe seguir ante ellos.

Aunque el incumplimiento ha existido desde que se administran medicamentos, su relevancia en la respuesta al tratamiento se puso de manifiesto al demostrarse que casi la totalidad de los fracasos del tratamiento antituberculoso en pacientes no resistentes se debían a que la medicación se tomaba de forma incorrecta. Más recientemente, la determinación rutinaria de los niveles séricos de fármacos ha permitido demostrar que el incumplimiento es un hecho importante y frecuente en fármacos de uso tan habitual como digoxina, teofilina o antiepilépticos, e incluso en tratamientos tan vitales como la ciclosporina para los pacientes trasplantados o los corticoides en niños con leucemia, acercando el problema del incumplimiento a la práctica diaria de la medicina.

2. Factores que influyen en el cumplimiento

El mejor o peor cumplimiento terapéutico se debe a la influencia simultánea de factores relacionados con el paciente, su entorno familiar y la relación con su médico, así como la enfermedad y su tratamiento. La influencia individual de cada factor puede ser variable o no significativa, pero su consideración ayuda a valorar la posibilidad de incumplimiento cuando se evalúa la respuesta al tratamiento de un paciente concreto.

a) Características del paciente. El factor sociodemográfico más importante es la edad. El incumplimiento del niño pequeño depende en gran parte de los padres, pero, en ocasiones, depende del rechazo del medicamento o de la dificultad para tragarlo, que pueden mejorarse con un sabor agradable o una presentación líquida. El adolescente puede tomar incorrectamente la medicación por una actitud de rebeldía ante su enfermedad y ante la obligatoriedad de tomar la medicación. El anciano puede tener problemas de memoria, auditivos y visuales que dificulten la comprensión de las instrucciones y originen errores. Por el contrario, el sexo, el estado civil, el nivel socioeconómico, el nivel cultural y la actividad profesional al parecer no tienen una clara influencia, excepto en situaciones tan extremas que no se comprendan las instrucciones o no permitan adquirir la medicación prescrita. Más importantes pueden ser algunos aspectos de la personalidad del paciente como la hostilidad, que dificultará la relación médico-paciente, o una excesiva autoestima, que le lleve a dudar de que el tratamiento prescrito es el más adecuado, o los pacientes alcohólicos o con personalidad esquizoide o paranoide que no sigan el tratamiento.

b) Características del entorno familiar. Mejora el cumplimiento un entorno familiar en que el paciente encuentre apoyo moral, interés y ayuda en la toma de la medicación, y en que otros miembros de la familia hayan tenido la misma enfermedad. Por el contrario, empeora el cumplimiento el ambiente familiar negativo.

c) Relación médico-paciente. Sin duda es uno de los factores con mayor influencia. El médico que atiende a su paciente con una actitud distante y autoritaria o el paciente que no conoce a su médico o duda de su valía, perjudican el cumplimiento. Por el contrario, la explicación por parte del médico y la comprensión por parte del paciente de su enfermedad y de su tratamiento, lo mejoran. También ayudan a mejorarlo las instrucciones claras y escritas, y la supervisión frecuente del tratamiento.

d) Enfermedad padecida. Se ha descrito incumplimiento en el 30-70 % de los pacientes con enfermedades agudas y crónicas, graves y leves, sintomáticas o asintomáticas. Las enfermedades que alteran la conciencia del paciente, las enfermedades psiquiátricas o que impidan que el paciente se dé cuenta de la gravedad de su enfermedad, y las enfermedades como la tuberculosis, la hipertensión o la epilepsia que cursan con períodos prolongados asintomáticos tienen más probabilidad de incumplimiento. Por el contrario, los factores que más benefician el cumplimiento son el conocimiento y la aceptación de la enfermedad.

e) Tratamiento. Junto a la relación médico-paciente, es el factor en que más se puede influir para mejorar el cumplimiento. Pueden empeorar el cumplimiento una duración excesivamente corta (no da tiempo a crear un hábito) o excesivamente larga (que puede hacer pensar al paciente asintomático que está curado). También lo empeoran la aparición de efectos indeseables no avisados por el médico y el miedo al desarrollo de tolerancia (es decir, que el paciente crea infundadamente que, si continúa tomando la medicación, dejará de hacerle efecto). Por el contrario, mejoran el cumplimiento el buen conocimiento del tratamiento y de lo que se espera de él, las pautas sencillas en cuanto a vía de administración, número de medicamentos y de tomas al día y la mejoría rápida y eficaz de los síntomas al iniciar el tratamiento, que refuerza la confianza.

3. Métodos para valorar el cumplimiento

Pueden ser directos o indirectos. El método *indirecto* más utilizado es la información que proporcionan el paciente, sus familiares o el personal de enfermería y la obtenida por la impresión del propio médico, pero los pacientes tienden a decir lo que creen que el médico desea oír. Por ello, es frecuente que no se reconozca que ha habido irregularidades en la toma de la medicación. En la impresión del médico influye la respuesta al tratamiento (la ineficacia sugiere incumplimiento por defecto y la toxicidad por exceso). Otro método un poco más objetivo es la estimación de los comprimidos consumidos a partir del recuento de los comprimidos. Hay métodos más específicos que detectan y registran mediante microprocesadores la fecha y la hora en que se abre un envase de comprimidos, jarabe o gotas, o se utiliza un aerosol. Unidos a un registro de los efectos terapéuticos o tóxicos, permiten detectar si hay relación entre episodios de ineficacia y olvidos de medicación o entre episodios de toxicidad e ingesta «compensadora» de la dosis olvidada. Aunque estos métodos se utilizan casi exclusivamente en investigación, permiten valorar que la declaración del paciente y la impresión del médico pueden estar notablemente alejadas de la realidad.

Los métodos *directos* se basan en la identificación y la cuantificación del fármaco o de un marcador incluido en la medicación. El método directo más utilizado es la determinación de los niveles séricos del fármaco. En los fármacos con semivida larga detectan mejor las omisiones prolongadas que el olvido esporádico de una toma; por el contrario, en los fármacos con semivida corta basta el olvido de una única dosis próxima a la determinación para reducir de manera importante los niveles. Otro problema es que los pacientes con un metabolismo rápido tienen bajos niveles séricos a pesar de tomar bien la medicación, por lo que puede ser necesario determinar simultáneamente los metabolitos para resolver la duda. También pueden determinarse el fármaco, sus metabolitos o un marcador incluido en el medicamento en orina, pero estas determinaciones no suelen ser cuantitativas.

El control del cumplimiento terapéutico mediante métodos directos o indirectos mejora la toma de la medicación porque el paciente sabe que se puede detectar su incumplimiento. Sin embargo, las dudas sobre la toma de la medicación pueden empeorar, en algunos casos, la relación médico-paciente.

4. Medidas para mejorar el cumplimiento

En primer lugar debe asumirse que el incumplimiento es frecuente y que influye en la respuesta al tratamiento. Cualquier paciente es un incumplidor en potencia y uno de cada 2 pacientes puede seguir incorrectamente la prescripción. Por lo tanto, en la práctica diaria de la medicina deben tomarse medidas para mejorar el cumplimiento. Estas medidas son:

a) Comunicación médico-paciente. Cada vez es mayor el número de pacientes que no son meros receptores pasivos de las decisiones terapéuticas y de las instrucciones del médico; tienen sus propias ideas, analizan las indicaciones del médico y toman sus propias decisiones respecto a seguirlas o no. El diálogo directo y sencillo con el paciente sobre la enfermedad que padece y la necesidad de su tratamiento es probablemente la estrategia más importante. El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad, su curso y pronóstico con medicación y sin ella; hay que explicarle la necesidad del tratamiento, sus beneficios y riesgos, el plan de tratamiento y su duración, y corregir los conceptos equivocados que pueda tener.

b) Diseño del tratamiento. Es inútil diseñar un tratamiento que el paciente no pueda o no quiera seguir. Por ello, un segundo aspecto que debe valorarse junto al paciente es el tipo de tratamiento. Deben elegirse fármacos que actúen con rapidez y eficacia, que sean bien tolerados, que sean cómodos de tomar y que no interfieran de forma importante en los hábitos del paciente. La pauta debe ser sencilla, si es posible una toma al día al acostarse; dos tomas al día son bien aceptadas, pero más de dos no; por ello, con fármacos de semivida corta deben utilizarse preparados de liberación lenta. Si el paciente está tomando ya otros tratamientos, deben coordinarse y, si es complejo, debe instaurarse de forma progresiva.

c) Instrucciones. Hay que analizar las características del paciente y de su entorno que puedan influir en el cumplimiento y reforzar el apoyo social y familiar. La mitad de las instrucciones orales se olvidan antes de salir de la consulta. Por ello, las instrucciones deben ser claras y sencillas y, si es posible, escritas. En algunos casos (ancianos, tratamientos complejos, etc.) deben explicarse a los familiares insistiendo en la importancia de su colaboración. Puede recomendarse la elaboración de un calendario donde el paciente vaya tachando la medicación que tome. Hay también cajas con avisadores y compartimientos para cada toma. Debe explicarse al paciente los efectos beneficiosos e indeseables que pueden aparecer al empezar el tratamiento y la actitud ante ellos, las consecuencias de no tomar bien la medicación y la conducta que debe seguir si se olvida alguna toma.

d) Supervisión del tratamiento. Las sucesivas visitas son importantes en los tratamientos agudos para vigilar la aparición de reacciones adversas y retirar la medicación cuando ya no es necesaria. La primera sospecha de que un paciente toma mal la medicación se produce cuando no acude a la consulta prefijada. La fecha de la próxima consulta debería darse por escrito y explicar con claridad su objetivo, ya que el paciente creerá que no es necesaria si todo va bien. Si las consultas están muy separadas, se pueden recordar por carta o teléfono. Es importante que el paciente sea atendido por el mismo médico y que pueda contactar con él con rapidez cuando lo necesite.

IV. INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

1. Conceptos

El buen uso de los medicamentos requiere disponer de una información adecuada, correcta, fiable y actual sobre sus características y sus pautas de utilización. Esta información puede darse a tres niveles:

a) A la comunidad. Suele realizarse en el contexto de programas de educación sanitaria y en los centros de salud. Dichos programas son elaborados por un equipo interdisciplinario en el que participan sociólogos, educadores, epidemiólogos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Es importante valorar los resultados de estas campañas. Para ello se necesita conocer la situación antes de iniciarla, plantear unos objetivos claramente definidos y valorar su consecución al finalizarla.

b) Al paciente. En los envases de cada medicamento hay un *prospecto* elaborado por el fabricante y revisado por el Ministerio de Sanidad, donde se resumen las principales características del medicamento. En la actualidad, no está claro si esta información está dirigida al paciente o al médico prescriptor, lo que en ocasiones determina que sea ininteligible e inadecuada para el paciente. Sería conveniente que dicha información fuera dirigida al paciente, ya que el médico tiene otras fuentes específicas de información. Un inconveniente de un prospecto para el paciente es su carácter genérico, en el que no es posible incluir las peculiaridades de cada caso. Por ello, es necesario dar una información complementaria a cada paciente que se adapte a sus circunstancias fisiológicas, patológicas y yatrógenas. Los datos que debe conocer el paciente sobre su tratamiento se resumen en la tabla 11-6.

c) Al médico. De acuerdo con la OMS, el médico prescriptor debería recibir la siguiente información sobre cada medicamento: identificación del principio activo

Tabla 11-6. Aspectos de la medicación que debe conocer el paciente

1. Nombre del medicamento
2. Motivo de que se le prescriba y si hay otras posibilidades de tratamiento, farmacológicas o no
3. Cuándo y cómo tomarlo
4. Cómo saber si es eficaz y qué hacer si no lo es
5. Riesgos de no tomar la medicación y qué hacer si olvida alguna toma
6. Cuánto tiempo debe tomar la medicación
7. Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes o graves y qué hacer si aparecen
8. Medicamentos que pueden ser tomados o deben ser evitados
9. Fecha en que debe acudir para revisión del tratamiento

(denominación común internacional); información farmacológica (mecanismo de acción y efectos farmacológicos); información sobre la utilización clínica como indicaciones (incluyendo criterios diagnósticos), posología (dosis media, máxima y mínima para adultos y niños, intervalo de administración, duración media del tratamiento y ajuste de la dosis en circunstancias especiales), contraindicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en circunstancias especiales como el embarazo o la lactancia, efectos adversos (especificando su frecuencia y gravedad), interacciones importantes y actitud indicada en caso de intoxicación; información farmacéutica (presentaciones, formas de administración, excipientes, condiciones de almacenamiento y caducidad, tamaño de los envases, descripción del preparado farmacéutico y del envase), categoría legal (estupefaciente, uso restringido y venta con receta o sin receta) y el nombre y la dirección del fabricante. En casos especiales, el médico prescriptor puede recurrir a centros de información sobre medicamentos que disponen de medios y personal especializados en este tipo de información.

2. Fuentes de información sobre medicamentos

a) Libros. Los libros de texto de farmacología, de farmacología clínica y de terapéutica proporcionan una información consolidada sobre cómo utilizar los principales fármacos, pero incluyen un número pequeño de medicamentos y la información es, a veces, desfasada. En los centros de información sobre medicamentos hay, además, textos especializados sobre reacciones adversas, efectos teratógenos, interacciones o utilización de los fármacos en situaciones especiales (niño, anciano, embarazo, enfermedad renal o hepática), etc., que dan una información más exhaustiva y sobre un número mayor de fármacos y medicamentos (v. bibliografía).

b) Catálogos y farmacopeas. El *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* es elaborado por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos e incluye la mayor parte de los medicamentos comercializados; el *Vademecum Internacional* es elaborado anualmente por los fabricantes y revisado parcialmente por el Ministerio de Sanidad, y el *Intercon* es elaborado por un grupo de farmacólogos independientes, pero ambos incluyen menor número de medicamentos. Estos catálogos describen de forma somera las principales características de los medicamentos, pero no profundizan en cómo utilizarlos, ni dan una información suficiente para solucionar problemas terapéuticos concretos. El *Martindale* es una farmacopea británica, exhaustiva en el número de fármacos y medicamentos que incluye y en la información que da sobre ellos.

c) Guías farmacológicas. El *British National Formulary* (BNF) es una guía de bolsillo elaborada anualmente por un comité de expertos independientes de la industria farmacéutica o de la administración estatal, que incluye la mayor parte de los medicamentos comercializados en Gran Bretaña, pero con criterios de elección y mayor información sobre los medicamentos que deberían utilizarse en primer lugar. La *Guía farmacológica para la asistencia primaria* editada por el Ministerio de Sanidad da información sobre criterios de elección de los principales fármacos, pero escasa información sobre los medicamentos. La *Guía de Prescripción* es elaborada por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos y sigue un patrón similar al del BNF.

d) Revistas. Las revistas médicas españolas de carácter general dedican poca atención al tratamiento farmacológico, salvo excepciones, y hay pocas revistas que, como *Farmacoterapia* o *Información Terapéutica de la Seguridad Social,* se dediquen específicamente a este tema. Hay también versiones españolas de revistas médicas internacionales de carácter general que revisan y actualizan aspectos terapéuticos concretos como *The Lancet*, *The British Medical Journal* o *The New England Journal of Medicine*. Entre las revistas especializadas en fármacos, *Clinical Drug Investigation*, *Drugs*, *Drugs and Therapeutics Bulletin*, *The Medical Letter*, *Prescriber's Journal* o *Prescrire International* incluyen revisiones sobre nuevos fármacos y aspectos terapéuticos; *Clinical Pharmacokinetics* incluye revisiones sobre farmacocinética clínica y *Drug Safety* sobre reacciones adversas a fármacos.

e) Sistemas de información. Son medios todavía más especializados que realizan una revisión de la literatura, ordenan y sistematizan la información y facilitan su búsqueda mediante índices. *Inpharma* revisa de forma crítica los artículos publicados sobre utilización de fármacos, da un resumen de los resultados más importantes e incluye índices acumulativos. *Reactions* hace algo similar para las reacciones adversas. El *Sistema de Microfichas Iowa* realiza un análisis de los artículos que considera más importantes de las 150 revistas de mayor impacto en farmacología clínica y terapéutica, y suministra copia de los artículos completos en microfichas, así como índices acumulativos por fármacos y enfermedades. El *Index Medicus* proporciona las referencias bibliográficas de la mayor parte de las revistas de interés médico (3.000 revistas, 225.000 artículos), así como índices acumulativos de palabras clave; el *MEDLINE* es la versión ampliada e informatizada a la que se puede acceder por *modem* y CD-ROM que incluye más de 3.400 revistas de 70 países y que permite localizar las referencias bibliográficas y los resúmenes de los artículos relacionados con los términos de interés. *Excerpta Medica* proporciona los resúmenes de más de 4.500 revistas, agrupados en 43 especialidades y tiene igualmente una versión informatizada *(EMBASE)* que incluye índices de términos y resúmenes de más de 3.500 revistas de 110 países; también tiene una versión en CD-ROM especializada en farmacología *(Drugs and Pharmacology)*.

3. Centros de información sobre medicamentos

En Gran Bretaña hay una red de centros regionales para información sobre medicamentos que disponen de la mayor parte de los métodos especializados indicados. En Francia se ha aprovechado la red de Farmacovigilancia para ofrecer este servicio de información sobre medicamentos. En España no existe una red similar. Los centros que pueden proporcionar información sobre fármacos son los Centros de Toxicología, el CINIME, los Servicios de Farmacología Clínica de diversos hospitales y otros centros dependientes de los Colegios Oficiales de Médicos y de Farmacéuticos o de las Comunidades Autónomas.

Al dirigirse a un centro determinado debe tenerse en cuenta el tipo de información que se solicita. La información sobre un aspecto estrictamente toxicológico puede obtenerse enseguida en un centro de toxicología equipado con un banco de datos sobre posibles intoxicaciones. La información sobre la composición de un medicamento o aspectos farmacéuticos puede ser resuelta por el CINIME. La información sobre otros aspectos farmacológicos puede ser eficazmente contestada por un centro de información sobre medicamentos que disponga de los medios bibliográficos adecuados.

4. Centros de consultas terapéuticas

La *consulta terapéutica* es un tipo especial de información sobre medicamentos, que implica una actitud terapéutica. La información que se solicita hace referencia a un paciente concreto con un problema terapéutico, re-

quiere la evaluación clínica y terapéutica del caso por el médico consultado y una búsqueda de información no sólo farmacológica sino terapéutica con fuentes bibliográficas específicas. Esta información debe ser evaluada críticamente de acuerdo con las características concretas del paciente y requiere una orientación terapéutica que sea aplicable al caso consultado. Por ello este tipo de consultas terapéuticas deben ser realizadas en los Servicios de Farmacología Clínica ubicados en diversos hospitales, ya que deben ser contestadas por un médico que posea experiencia tanto farmacológica como clínica.

V. ENSAYOS CLÍNICOS

Los estudios para identificar y valorar los efectos agudos y crónicos de los tratamientos farmacológicos pueden ser experimentales u observacionales. En los experimentales se somete a la población a un agente, en condiciones controladas, para valorar sus efectos. Son ejemplos los ensayos clínicos en que se valora la eficacia y la toxicidad de un nuevo medicamento, los estudios de campo, como la valoración de la eficacia preventiva de la vacunación antipoliomielítica, o los programas de intervención comunitarios, como la valoración de la eficacia profiláctica de la fluoración de las aguas de una población. En los estudios observacionales, como los estudios de cohorte y de caso-control que se comentan en el apartado de farmacoepidemiología, no hay intervención, sino observación y seguimiento.

Un ensayo clínico es un estudio prospectivo sobre nuevas posibilidades terapéuticas o diagnósticas en el ser humano. La Ley del Medicamento lo define como «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración o aplicación al hombre con alguno de estos fines: *a)* poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; *b)* establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, y *c)* conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad».

En un ensayo clínico se pueden estudiar nuevos fármacos, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas, nuevas indicaciones y nuevas pautas de administración. Se excluyen los estudios retrospectivos, casos individuales y las pruebas terapéuticas no protocolizadas.

Los ensayos clínicos pueden clasificarse en función de sus objetivos según la fase del desarrollo de un nuevo fármaco o en función de su diseño.

1. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco

El desarrollo de un nuevo fármaco se inicia en la fase 0 de evaluación preclínica, continúa en las fases I, II y III de evaluación clínica precomercialización y finaliza en la fase IV de evaluación clínica poscomercialización. Este desarrollo tiene una estructura piramidal, estimándose que sólo 1 de cada 10.000 fármacos que entran en la fase preclínica pasan a la fase clínica precomercialización y, de ellos, sólo el 20 % llegan a comercializarse. El criterio para aceptar un nuevo fármaco ha ido evolucionando: antes de la talidomida se requería que fuera seguro principalmente en animales; después de la talidomida se exigió que demostrara su eficacia y seguridad en el ser humano antes de su comercialización y que se vigilaran las reacciones adversas tras la comercialización. En la actualidad se pide al nuevo fármaco que, además de ser eficaz y seguro, aporte algo a los tratamientos ya existentes: mayor eficacia, menor riesgo, mejor cumplimiento terapéutico, menor probabilidad de errores, mayor facilidad de dosificación o mayor comodidad de administración.

a) Fase 0 o preclínica. Su objetivo es estudiar las acciones farmacológicas del nuevo fármaco, con el fin de definir su índice terapéutico. En esta fase se incluyen también los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis. Además, se estudian sus características farmacocinéticas para estimar las posibles dosis e intervalos de administración que se utilizarán en el ser humano.

Debe destacarse la dificultad en extrapolar datos de las especies animales a la humana: el índice terapéutico y, en algunos casos, los niveles séricos eficaces son aceptablemente extrapolables, pero la dosis eficaz en especies animales suele ser diferente de la necesaria en la humana y los efectos teratógenos son difícilmente extrapolables, a pesar de que estos estudios se realizan al menos en dos especies animales.

b) Fase I. Su objetivo es verificar la seguridad del nuevo fármaco en el ser humano y establecer un intervalo de dosis seguras. Además, se estudian aspectos farmacocinéticos como biodisponibilidad, cinética de eliminación y tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable, necesarios para establecer una pauta de administración en posteriores ensayos clínicos. Se realiza en voluntarios adultos sanos que no tomen alcohol, drogas ni medicamentos y que, tras la adecuada información, den su consentimiento escrito.

El voluntario mantiene siempre el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento. Se excluyen niños, embarazadas y ancianos. Excepcionalmente pueden realizarse en enfermos si el riesgo de efectos secundarios sólo está compensado por la posibilidad de un mayor beneficio (p. ej., algunos antineoplásicos). Los ensayos en fase I se realizan en un pequeño número de voluntarios (< 20), dentro de unidades de ensayos clínicos que garantizan control médico continuo, monitorización semiintensiva y tratamiento de posibles urgencias médicas y suelen ser de corta duración. Inicialmente se administran dosis únicas crecientes y después dosis múltiples, hasta alcanzar el nivel estable. Suelen ser ensayos abiertos, no controlados, pero si se sospechan o se detectan efectos secundarios difíciles de objetivar, puede requerirse que sean controlados con placebo y, si es necesario, ciegos.

c) Fase II. Su objetivo es demostrar la eficacia del nuevo fármaco, delimitar un intervalo de dosis terapéuticas y la variabilidad individual dentro de ese intervalo, verificar la seguridad de dichas dosis y valorar la relación eficacia-toxicidad. Al igual que en la fase I, se requiere el consentimiento informado, siempre que sea posible por escrito, pero hay que tener en cuenta que en algunos casos (tratamiento agudo del infarto de miocardio y antineoplásicos) debe valorarse si el perjuicio de solicitar este consentimiento es mayor que su beneficio.

El paciente mantiene siempre el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento. Se evitarán factores de confusión y se extremarán las precauciones, incluyendo a pacientes con una enfermedad bien definida y excluyendo a niños, embarazadas, ancianos y a los pacientes con cualquier otra enfermedad o medicación distinta de la estudiada. De forma excepcional pueden realizarse ensayos en fase II en estos grupos cuando el fármaco vaya a utilizarse prioritariamente en ellos. Suelen ser pacientes resistentes a otros tratamientos convencionales a los que se añade el nuevo fármaco, por lo que debe estudiarse la posibilidad de interacciones entre ellos. Los ensayos iniciales (IIa) suelen ser abiertos, no controlados, confirmándose los resultados en ensayos controlados y ciegos (IIb). Se realizan en un número pequeño de pacientes (< 100), con estricta supervisión médica y del cumplimiento terapéutico, y suelen ser de corta duración.

d) Fase III. Su objetivo es verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en un número mayor de pacientes (entre 100 y 1.000) y en condiciones clínico-terapéuticas más próximas a las de la población en que se utilizará en el futuro. Además, se compara el nuevo fármaco con otros tratamientos en uso y se analizan otros datos, como número de tomas al día, preferencia del paciente y necesidad de controles clínicos o analíticos.

Una vez verificadas la eficacia y la seguridad de la medicación en adultos deberían realizarse estudios en niños, ancianos y pacientes con otras enfermedades diferentes de la estudiada, incluso en embarazadas (siempre que los datos previos no indiquen riesgo para el feto), cuando se prevea que el fármaco va a utilizarse en estas circunstancias. El excesivo proteccionismo de estos grupos de pacientes impide conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que puede entrañar más riesgo del que se quiere evitar.

Estos estudios, con excepción de los estudios piloto de carácter preparatorio, de forma característica suelen ser controlados, aleatorios, ciegos y, cuando es posible, cruzados. Pueden utilizarse dosis fijas o iniciar el tratamiento con una dosis fija que se ajusta de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Cuando la enfermedad es poco frecuente, suelen realizarse estudios multicéntricos que permiten reunir un número suficiente de casos en poco tiempo.

e) Fase IV poscomercialización. Aunque estrictas, las fases precomercialización incluyen un número relativamente pequeño de pacientes insuficiente para detectar las reacciones adversas poco frecuentes (tabla 11-7), y durante un tiempo de tratamiento relativamente corto. Por ello, el objetivo de la fase IV es vigilar la aparición de reacciones adversas que no se hayan detectado en las fases precomercialización debido a su baja frecuencia (reacciones idiosincrásicas) o a que requieran un tiempo de exposición prolongada, así como los efectos teratógenos y las interacciones.

Además, es importante valorar la relación beneficio-riesgo del nuevo medicamento en la práctica clínica y conocer la influencia de diversos factores fisiológicos, patológicos y yatrógenos no estudiada en las fases precomercialización, para perfilar el lugar terapéutico del nuevo fármaco, las pautas de dosificación y las precauciones que deben adoptarse en situaciones especiales. Estos estudios se realizan también con fármacos antiguos en los que estos aspectos no fueron estudiados. El tipo de estudio en esta fase es muy variado, desde ensayos clínicos para valorar la eficacia en las condiciones reales de utilización del fármaco hasta los estudios de farmacovigilancia que se comentan posteriormente.

Tabla 11-7. Importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización en la detección de reacciones adversas poco frecuentes

A. Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización

Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total: rara vez	> 2.000
en general	< 2.500

B. Número de pacientes requerido para detectar 1, 2 o 3 casos de una reacción adversa

Incidencia de la reacción	Número de pacientes requerido para detectar la reacción		
	1	2	3
1 de cada 100	300	480	650
1 de cada 200	600	960	1.300
1 de cada 1.000	3.000	4.800	6.500
1 de cada 2.000	6.000	9.600	13.000
1 de cada 10.000	30.000	48.000	65.000

2. Diseño del ensayo clínico

Uno de los principales objetivos de un ensayo clínico, es demostrar que un nuevo fármaco es más eficaz y seguro que un placebo o que otro tratamiento. Las conclusiones de un ensayo pueden ser dudosas e incluso engañosas si las características de una muestra no son extrapolables a la población a la que se van a aplicar los resultados del ensayo o si las dos muestras que se comparan no son homogéneas. Además, pueden producirse sesgos como consecuencia del efecto placebo o por la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y la toxicidad del tratamiento. Para ello se utilizan diseños especiales, como el ensayo clínico cerrado, controlado, aleatorio, ciego y cruzado, que reducen a un mínimo estos factores de confusión y permiten que

los resultados de un ensayo sean demostrativos y concluyentes.

a) Abierto y cerrado. En los ensayos *abiertos* pueden modificarse las características del estudio durante su realización, adaptándose a los imprevistos que puedan surgir pero, al haber variables imprevisibles, es más difícil que sus resultados sean concluyentes. No suelen ser cruzados y suelen realizarse en las fases iniciales del estudio de un nuevo fármaco. En los ensayos *cerrados*, que suelen ser controlados, se elabora una normativa de actuación rígida, recogida en el protocolo del ensayo, que no se puede modificar durante su desarrollo; son imprescindibles para la realización de estudios multicéntricos en los que una variación del protocolo impediría el análisis conjunto de los resultados.

b) Controlado y no controlado. Un ensayo *no controlado* es un estudio prospectivo en el que se compara la eficacia o la toxicidad del fármaco con la de otros estudios o con un grupo *histórico* cuyos resultados se obtuvieron previamente con otro tratamiento. La comparación puede ser cuestionable si no se garantiza que los criterios diagnósticos, los medios humanos y materiales, y otros aspectos terapéuticos que pueden influir en los resultados han sido los mismos en ambos estudios. En los ensayos *controlados*, que son el prototipo de los ensayos clínicos, se estudian *simultáneamente* el grupo estudio y el grupo control tratado con un placebo o con otro tratamiento. Se utiliza un placebo cuando se quiere demostrar que el fármaco es eficaz en sí mismo. Cuando la enfermedad es grave y no es posible deontológicamente utilizar un placebo, se compara el nuevo tratamiento con el mejor de los existentes, excepto cuando no existe ningún tratamiento que haya demostrado ser eficaz en dicha enfermedad, en cuyo caso se utiliza igualmente un placebo. También se utiliza como control otro tratamiento cuando el objetivo del ensayo es demostrar que el nuevo tratamiento es mejor que otro posible.

c) Aleatorio. Para que los pacientes de los dos grupos que se comparan sean homogéneos, deben adscribirse a cada grupo al azar mediante tablas de números aleatorios. Cuando haya factores conocidos que pueden influir en los resultados, como la gravedad de la enfermedad, debe realizarse una estratificación previa o igualar los grupos respecto a ese factor. También puede ser necesario igualar el número final de pacientes de cada grupo, aunque en algunos ensayos se admite una proporción de pacientes con el tratamiento nuevo/clásico de 3/2 o 2/1. En ensayos no controlados hay una variante que permite incluir a los pacientes que no dan su consentimiento al ensayo en el grupo de pacientes que reciben el mejor tratamiento posible (ya que en cualquier caso es el que habrían recibido); en esta variante, la distribución aleatoria se realiza antes del consentimiento, en lugar de después de éste.

d) Ciego. La forma de evitar la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y tolerabilidad del ensayo es que desconozcan el tratamiento utilizado. En el ensayo *simple ciego,* el paciente no conoce el tratamiento que recibe, pero el médico sí. En el ensayo *doble ciego,* ni el paciente ni el médico conocen el tratamiento utilizado. Los ensayos doble ciego son más difíciles de realizar y pueden plantear el problema de cómo ajustar las dosis, controlar las interacciones o el cumplimiento terapéutico; en estos casos puede haber dos médicos: uno que, desconociendo el tratamiento, valore la eficacia y toxicidad, y un segundo que, conociendo el tratamiento, ajuste las dosis.

e) Paralelo y cruzado. En el ensayo *paralelo* cada paciente recibe un único tratamiento (fig. 11-3); en estos ensayos, la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento o en la existencia de factores de riesgo en los pacientes incluidos en cada grupo pueden dificultar la demostración de un efecto o requerir un número muy alto de pacientes para demostrarlo; además hay pacientes que pueden privarse del beneficio del nuevo tratamiento. En el ensayo secuencial continuo se incluye a los pacientes por pares y se analiza el resultado elaborando una curva de preferencias; el ensayo finaliza cuando la curva de preferencias demuestra que hay una superioridad de uno de los tratamientos o que no hay diferencias (fig. 11-4). En el

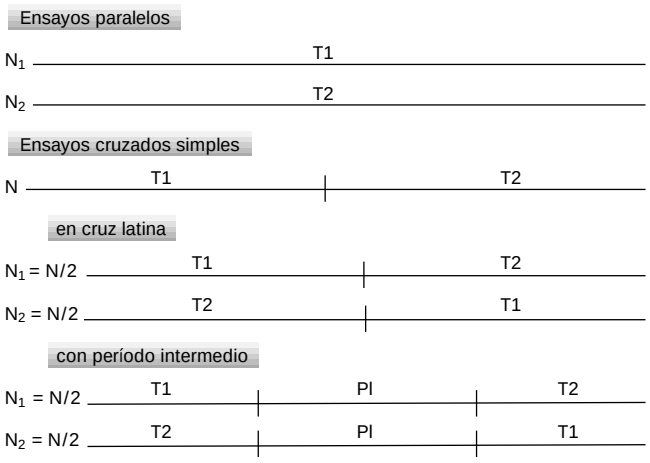


Fig. 11-3. Ensayos clínicos paralelos y cruzados. N: número de pacientes; T: tratamiento; PI: período intermedio o de «lavado».

ensayo cruzado, cada paciente recibe los dos tratamientos. En el ensayo *cruzado simple* todos los pacientes reciben primero un tratamiento y después el otro; aventaja al paralelo en que cada paciente actúa como su propio control, no se requiere un período basal de observación, es necesario un número menor de pacientes, permite valorar las preferencias de éstos y todos los pacientes tienen oportunidad de probar ambos tratamientos. En el ensayo *cruzado en cruz latina* se divide a los pacientes en dos grupos que reciben el tratamiento 1 y el tratamiento 2, respectivamente, cambiando después al otro tratamiento (fig. 11-3); la ventaja de este diseño es que permite detectar cambios debidos a la evolución de la enfermedad o a efectos duraderos o irreversibles del primer tratamiento que serían atribuidos al segundo. En algunos casos, la acción del primer tratamiento puede prolongarse en el tiempo y ser atribuida al segundo tratamiento; para evitar este factor de confusión se utiliza el ensayo *cruzado con período intermedio* o de «lavado» en que se intercala entre ambos tratamientos un período placebo hasta que desaparezcan los posibles efectos diferidos del primer tratamiento y se vuelva a la situación basal; como es obvio, sólo podrá realizarse cuando este re-

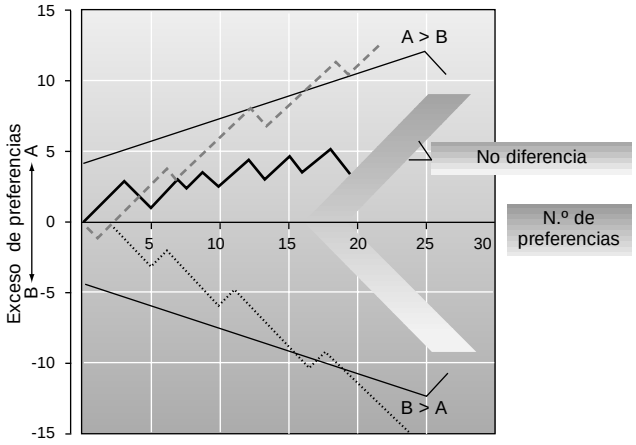


Fig. 11-4. Ensayo clínico secuencial continuo de preferencias apareadas. Se analizan los resultados por pares de pacientes con los dos tratamientos y se anota la preferencia. Se interrumpe el ensayo cuando la curva de preferencias sobrepasa cualquiera de los límites establecidos tanto cuando hay diferencias significativas (sobrepasa las líneas superior e inferior) como cuando no las hay (sobrepasa la línea lateral).

torno a la situación basal sea deontológicamente posible. Otro problema deontológico que plantean los ensayos cruzados es cambiar al segundo tratamiento a un paciente que ha mejorado con el primero; para evitarlo puede cambiarse al segundo tratamiento sólo a los pacientes que no han respondido al primero.

Sin duda, en las conclusiones de un ensayo clínico cerrado, controlado, aleatorio, ciego y cruzado influyen menos los factores de confusión y, por lo tanto, sus resultados son más demostrativos y concluyentes que los de otros estudios menos rígidos. Sin embargo, son más costosos y difíciles de realizar y, por consiguiente, escasos, por lo que puede retrasarse la comercialización de nuevos fármacos que podrían beneficiar a un alto número de pacientes. Además, se realizan en condiciones sumamente controladas y específicas cuyos resultados no siempre son extrapolables a la multifactorial realidad clínica. Por ello, además de estos estudios que valoran la eficacia del tratamiento son necesarios otros que analicen su «efectividad» en las condiciones de uso habitual.

Tabla 11-8. Estructura y contenido de un protocolo de ensayo clínico

1. Resumen
2. Índice
3. Información general: código del ensayo, título, productos en estudio, promotor, centro en que se realizará, Comité de Ética e Investigación Clínica y duración
4. Justificación y objetivos
5. Tipo de ensayo y diseño
6. Selección de los individuos: criterios de inclusión y exclusión, criterios diagnósticos, número de individuos previstos, criterios de retirada, tratamiento de las pérdidas y duración de la fase de reclutamiento
7. Descripción del tratamiento: dosis e intervalos, criterios para modificación de las pautas, tratamientos concomitantes, medicación de rescate, normas especiales de manejo de los fármacos y medidas para valorar el cumplimiento
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta: variable principal y variables secundarias, número y tiempos de visitas, pruebas y exploraciones que deben realizarse en cada una y descripción de los métodos indicados
9. Acontecimientos adversos: información que se recogerá, criterios de imputabilidad, procedimientos de notificación de los acontecimientos graves e inesperados y modelo de hoja de notificación
10. Aspectos éticos: aceptación de las normas nacionales e internacionales, información que se proporcionará a los individuos y tipo de consentimiento, confidencialidad, presupuesto del ensayo y póliza de seguro
11. Consideraciones prácticas: responsabilidades de los participantes, archivo de los datos, identificación y conservación de las muestras, y condiciones de publicación
12. Análisis estadístico: pruebas estadísticas y análisis intermedios

Anexos

I. Cuaderno de recogida de datos
II. Manual del investigador
III. Procedimientos normalizados de trabajo
IV. Memoria analítica de las muestras

3. Protocolo del ensayo

La normativa española sobre ensayos clínicos se basa en la Ley del Medicamento 25/1990 de 20 de diciembre (BOE de 22 de diciembre) y en el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril (BOE de 13 de mayo). En dicha normativa se establece que los ensayos clínicos deben ser autorizados y controlados por un Comité de Ética y de Investigación Clínica independiente y por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo, deben regirse por la declaración de Helsinki que vela por los derechos humanos de los pacientes, establece la necesidad del consentimiento y de otras medidas que evitan que un paciente pueda ser sometido a un tratamiento ineficaz o peligroso y establece con todo detalle el procedimiento que debe seguirse para la elaboración del protocolo de un ensayo clínico, cuyos principales aspectos se resumen en la tabla 11-8.

VI. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA: UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA

1. Conceptos

La farmacoepidemiología estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Metodológicamente puede entenderse como la aplicación de los principios de la epidemiología al estudio de los efectos de los fármacos y de su utilización. Es, por lo tanto, objeto de estudio tanto de la farmacología clínica como de la epidemiología. La farmacoepidemiología se aplica tanto al estudio de la utilización de medicamentos como a la farmacovigilancia.

La *utilización de medicamentos* según la OMS incluye el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas. Los estudios de utilización de medicamentos pueden centrarse en el medicamento, el prescriptor y el consumidor, y tienen como objetivo cuantificar la utilización de los medicamentos (frecuencia, diferencias geográficas y evolución con el tiempo), hábitos de prescripción (adecuación a un estándar e identificación de desvíos y de sus posibles causas), con el fin de conocer si el uso coincide con lo recomendable, identificar los hábitos de prescripción que debieran modificarse, detectar problemas terapéuticos que deban estudiarse más detalladamente y valorar los efectos de medidas de información, regulación o control del uso de los medicamentos.

La *farmacovigilancia* estudia las reacciones adversas a medicamentos, especialmente las que pueden aparecer tras su comercialización. La farmacovigilancia tiene como objetivo identificar y valorar las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, establecer la relación causal, estimar el riesgo de la población expuesta al medicamento e identificar los factores que pueden aumentar ese riesgo.

Los estudios farmacoepidemiológicos se caracterizan por utilizar métodos epidemiológicos de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, y bases de datos específicas o elaboradas con otros fines. Sus resultados pueden ser cualitativos y cuantitativos, así como descriptivos (si sólo incluyen un grupo de pacientes) o analíticos (si comparan dos grupos de pacientes). Permiten establecer una relación, pero no permiten establecer una relación causal ya que puede haber errores de selección e información, así como factores de confusión. No incluyen los estudios experimentales, como los ensayos clínicos. La necesidad de la farmacoepidemiología surge de las limitaciones de otros procedimientos:

a) Hay estudios que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Por ejemplo, en el estudio de los efectos teratógenos de los fármacos no es ético realizar un grupo control.

b) Los ensayos clínicos no incluyen el número suficiente de pacientes para detectar reacciones adversas que sucedan con una frecuencia inferior a 1 de cada 5.000.

c) Los ensayos clínicos establecen la eficacia y la toxicidad de un fármaco en condiciones muy controladas en cuanto al tipo de pacientes (suelen excluirse niños, embarazadas y ancianos), tipo de enfermedad (se incluyen pacientes con una enfermedad muy definida y se excluyen otras asociadas), tipo de tratamiento (suele evitarse el uso de otros medicamentos que puedan interferir con el estudiado) y cumplimiento terapéutico (se insiste y se controla el cumplimiento terapéutico, excluyendo a los pacientes que no toman correctamente la medicación). Sus resultados no pueden extrapolarse a la efectividad y al riesgo que se observa en las condiciones reales de utilización. Por ejemplo, un fármaco en tres tomas al día que durante un ensayo tenga una eficacia del 70 % con un cumplimiento del 100 % tendrá en la realidad una eficacia del 35 % si sólo lo toman bien el 50 % de los pacientes.

2. Objetivos

El objetivo de la farmacoepidemiología es triple: generar una señal, cuantificar el beneficio o el riesgo y verificar una hipótesis.

La *señal* suele ser una alerta sobre una nueva reacción adversa, pero también puede ser la detección de diferencias en la eficacia en determinados subgrupos e incluso la detección de nuevas aplicaciones (p. ej., la utilización del minoxidil en la calvicie basada en el hirsutismo).

La *cuantificación* del beneficio y del riesgo puede ser descriptiva si sólo incluye un grupo en que se realiza dicha cuantificación o analítica si se comparan dos grupos. La cuantificación descriptiva suele expresarse por el porcentaje de pacientes que se curan o la frecuencia con que se observa una reacción adversa.

La *verificación de una hipótesis* requiere comparar los resultados de dos grupos. En eficacia pueden compararse los porcentajes de pacientes que responden a un tratamiento A y a un tratamiento alternativo B, o que responden si existe un factor que se sospecha que altera la respuesta al tratamiento o no. También se puede comparar el riesgo de padecer una determinada reacción adversa que tiene una población expuesta con el que tiene otra no expuesta a un determinado medicamento. De todas formas, es importante destacar que los métodos estadísticos indican si la diferencia observada se debe al azar o no, pero no pueden demostrar si existe una relación causal o no. La relación causal sólo puede establecerse mediante estudios experimentales como los ensayos clínicos.

3. Aplicaciones

El desarrollo exponencial de los medicamentos y de su utilización en la población con y sin prescripción médica ha multiplicado los problemas terapéuticos relacionados principalmente con las reacciones adversas, pero también con el desarrollo de resistencias, abuso y variaciones inexplicables de la efectividad. La farmacoepidemiología sirve para que tanto los pacientes, como el médico que les atiende, las autoridades sanitarias y la sociedad en general tengan elementos de juicio sobre el beneficio y el riesgo de utilizar los medicamentos y tomen las medidas necesarias para optimizar este uso.

La farmacoepidemiología puede aplicarse a pacientes individuales, grupos y poblaciones. En pacientes individuales se utiliza para analizar las causas y factores asociados con la eficacia y las reacciones adversas a los fármacos. En grupos de pacientes analiza si los hábitos de prescripción son excesivos o inadecuados, si la utilización de los medicamentos se adapta a las características del paciente y si hay una relación entre el patrón de utilización y los resultados terapéuticos y tóxicos obtenidos. En poblaciones estudia si hay una relación causal entre la exposición al fármaco y la respuesta observada y compara la efectividad y la toxicidad que se puede conseguir con diferentes opciones de tratamiento (cuantificación del beneficio y del riesgo).

La farmacoepidemiología se aplica tanto a la utilización de medicamentos como especialmente a la farmacovigilancia. La *aplicación a la farmacovigilancia* se inició en 1961 debido a los efectos teratógenos de la tali-

domida y ha detectado el síndrome del niño gris por cloranfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado durante el embarazo dietilestilbestrol, los efectos teratógenos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y la tromboembolia por anticonceptivos orales. Las consecuencias pueden ser la retirada de un medicamento peligroso o su utilización a dosis o en condiciones restringidas que reduzcan su toxicidad.

Se han retirado en algún país por reacciones adversas: la talidomida por focomelia, la clozapina por agranulocitosis, la terolidina por arritmias, la fenformina por acidosis láctica, la nomifensina por hemólisis, la temafloxacina por hemólisis, la cimedilina por síndrome de Guillain-Barré, la fenilbutazona por síndrome de Stevens-Johnson y discrasias sanguíneas, la dipirona por agranulocitosis, el zomepiraco por shock anafiláctico, el benoxaprofeno por hepatotoxicidad y fototoxicidad, el practolol por fibrosis y toxicidad ocular, y el clioquinol por neuropatía mielooóptica subaguda. En otros casos se ha restringido su utilización, pero continúan utilizándose en situaciones especiales (talidomida, isotretinoína, clozapina y felbamato).

La *aplicación a la utilización de medicamentos* se inicia igualmente en los años sesenta para analizar las variaciones en los hábitos de prescripción, las reacciones adversas y el coste de la farmacoterapia. Las revisiones sobre la utilización de medicamentos norteamericanos revisan, analizan e interpretan los hábitos de prescripción de fármacos comparándolos con estándares predeterminados; se centran en el fármaco y su objetivo es analizar si la farmacoterapia se está realizando correctamente y, si no es así, diseñar y aplicar programas que corrijan los desvíos injustificados. A su vez, las auditorías médicas europeas analizan la forma en que se utilizan los fármacos en la práctica clínica con el fin de mantener un estándar generalmente aceptado de prescripción; se centran en el prescriptor y su objetivo es mejorar la utilización racional de los medicamentos. Las principales aplicaciones de la farmacoepidemiología son:

a) Estimación del beneficio y del riesgo del uso de los fármacos. Es interesante para los fabricantes, prescriptores, consumidores, personal sanitario, gerentes y autoridades sanitarias responsables de la elaboración de la política de utilización de medicamentos. Suelen utilizarse los estudios de cohorte y de caso-control tanto para establecer el binomio beneficio-riesgo como para identificar los factores que puedan influirlo.

b) Consejo a los pacientes. La aplicación más frecuente es el consejo a la embarazada respecto al riesgo teratógeno, pero también sirve para informar a los pacientes del riesgo de posibles reacciones idiosincrásicas graves.

c) Política de utilización de los medicamentos. Los datos farmacoepidemiológicos son esenciales para tomar decisiones como retirar un fármaco con un perfil beneficio-riesgo inadecuado, restringir su utilización a circunstancias concretas y conocer desvíos en los hábitos de prescripción respecto a un estándar óptimo o tomar medidas para corregirlo.

d) Establecimiento de protocolos de utilización de medicamentos. Los datos sobre la efectividad y el riesgo de los fármacos en la vida real son la base para establecer un orden de elección en las distintas indicaciones.

e) Sustrato para nuevas indicaciones. El hecho de que los estudios farmacoepidemiológicos se hagan en pacientes con una variedad de situaciones fisiológicas, patológicas y yatrógenas permite poner de manifiesto nuevos efectos que pueden constituir nuevas indicaciones terapéuticas.

f) Sustrato para los estudios de farmacoeconomía. La valoración de la eficacia y la toxicidad de un tratamiento en las condiciones habituales de uso es la base para realizar los estudios de farmacoeconomía.

g) Sustrato para estudios experimentales. Los datos observacionales identifican dónde y cuándo sucede un fenómeno, y pueden sugerir una posible relación causal que sirve como punto de partida para realizar estudios experimentales en animales o ensayos clínicos que expliquen el porqué y el cómo, y establezcan si hay una relación causal o no.

4. Métodos

4.1. Valoración de la eficacia y la toxicidad

Puede valorarse el estado funcional y la capacidad de trabajo, la existencia de síntomas, la satisfacción del paciente y la calidad de vida. La eficacia puede expresarse como éxito o fracaso, o como curación, mejoría, sin cambio y empeoramiento. La morbididad se expresa por el número de pacientes que presentan una determinada reacción adversa por unidad de población, unidad de tiempo o ambas (p. ej., 1 caso por 1.000 habitantes y año). También puede expresarse por el número de ingresos hospitalarios que provoca (o evita), el aumento o la disminución de los días de hospitalización y el aumento o disminución de los casos fatales.

Debe diferenciarse entre riesgo y toxicidad. El riesgo indica la probabilidad de que suceda algo mientras que la toxicidad incluye la gravedad de lo que ocurra. Por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis es similar al de la anemia aplásica, pero la mortalidad de la anemia aplásica es notablemente mayor que la de la agranulocitosis.

La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse como muy frecuente (> 10 %), frecuente (entre el 1 y el 10 %), poco frecuente (entre el 1 % y 1 por 1.000), rara (entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000) y muy rara (menos de 1 por 10.000). La gravedad puede expresarse como mortal, grave (si pone en peligro la vida del paciente o requiere tomar medidas especiales), media (si requiere algún cambio de tratamiento) y leve (si no requiere ningún cambio de tratamiento). La relación causal puede expre-

sarse como cierta, probable, posible, poco probable, condicional y no clasificable.

4.2. *Expresión del riesgo*

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción (en la que el denominador incluye al numerador), una razón (en la que el denominador excluye al numerador) o una tasa (que siempre está referida a una unidad de tiempo). En los estudios descriptivos, el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La prevalencia es la proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento y se obtiene dividiendo el número de pacientes que presentan dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco. La prevalencia es una proporción, no una tasa. La incidencia o tasa de incidencia es el número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado. La incidencia acumulada se obtiene dividiendo el número de reacciones adversas detectadas en un tiempo de observación por el número de personas expuestas al fármaco durante ese período y por el tiempo de observación. La incidencia acumulada infravalora la incidencia real ya que no todos los pacientes han estado expuestos al fármaco durante todo el tiempo de observación. La incidencia real se expresa mejor mediante la densidad de incidencia en que se utiliza el tiempo real de exposición al fármaco de cada paciente durante el período de observación.

En los estudios analíticos se comparan dos grupos, uno expuesto y otro no expuesto al fármaco o al factor analizado, y se compara si presentan una reacción adversa (RA) o no:

	Con RA	*Sin RA*
Con fármaco	a	b
Sin fármaco	c	d

El *riesgo* (R) de la población expuesta es el cociente entre los casos con reacción adversa y los casos expuestos:

$$R = a/(a + b)$$

El *riesgo atribuible* (AR) o exceso de riesgo es la diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta:

$$AR = [a/(a + b)] - [c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el riesgo atribuible es 0. El recíproco del riesgo atribuible corresponde al número de pacientes que sería necesario exponer al fármaco para detectar un caso.

El *riesgo relativo* (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = [a/(a + b)] / [c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el riesgo relativo es 1. Para que un riesgo relativo sea significativo, es necesario que el intervalo de confianza (95 %) sea mayor que 1 o menor que 1; si incluye el 1, no es significativo (fig. 11-5).

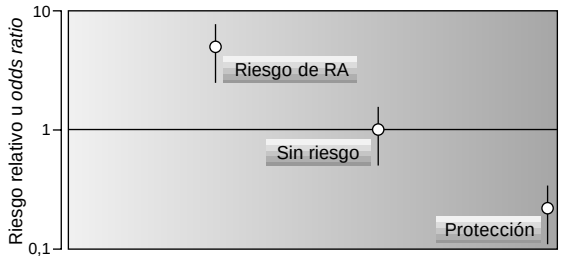


Fig. 11-5. Presentación de resultados en un estudio farmacoepidemiológico analítico. RA: reacciones adversas. (Según Speight y Holford, 1997.)

Un riesgo relativo entre 1 y 2 indica que el factor aumenta ligeramente el riesgo y uno entre 0,5 y 1, que protege frente a él. Riesgos relativos mayor que 2 o menor que 0,5 se consideran clínicamente importantes. Para valorar la importancia clínica, debe considerarse también la frecuencia absoluta de la reacción adversa y su gravedad. Por ejemplo, un aumento del riesgo relativo de 3 de una reacción adversa grave que ocurra frecuentemente (p. ej., hemorragia por AINE en ancianos) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000 pacientes expuestos, mientras que un aumento del riesgo relativo de una reacción adversa grave que suceda raramente (p. ej., la agranulocitosis por dipirona) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada millón de habitantes.

Curso temporal del riesgo. La incidencia se expresa por unidad de tiempo, lo que puede entenderse como que el riesgo se mantiene constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, hay reacciones adversas cuya incidencia varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. Por ello es conveniente valorar el riesgo a diferentes intervalos y expresarlo como una función del tiempo (fig. 11-6).

La ventaja u *odds* (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a los que no la tienen:

$$O = a/b$$

y la razón de ventajas u *odds ratio* (OR) es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y no expuestas:

$$OR = (a/b)/(c/d) = (a \times d)/(b \times c)$$

El significado de la *odds ratio* es muy similar al del riesgo relativo y de hecho es muy similar a éste cuando la reacción adversa es muy rara ya que en este caso a + b será muy parecido a b, es decir que:

$$[a/(a + b)]/[c/(c + d)] \text{ será similar a } (a/b)/(c/d)$$

La *odds ratio* se utiliza en los estudios de tipo caso-control en los que los individuos se escogen en razón de que padezcan la reacción adversa o no y no en función de la exposición. Por lo tanto, no se puede estimar el riesgo de tener una reacción adversa en los pacientes expuestos y no expuestos al fármaco, sino la proporción de pacientes que estuvieron expuestos al fármaco o no entre los pacientes que presentaban la reacción adversa (casos) o no (controles).

4.3. *Expresión del consumo de medicamentos*

El consumo de medicamentos puede expresarse en términos absolutos o puede expresarse en función del número de habitantes y del tiempo (p. ej., consumo por 1.000 habitantes y por año). Para expresar el consumo de medicamentos se precisa identificar el medicamento o grupo de medicamentos al que se haga referencia, la cantidad

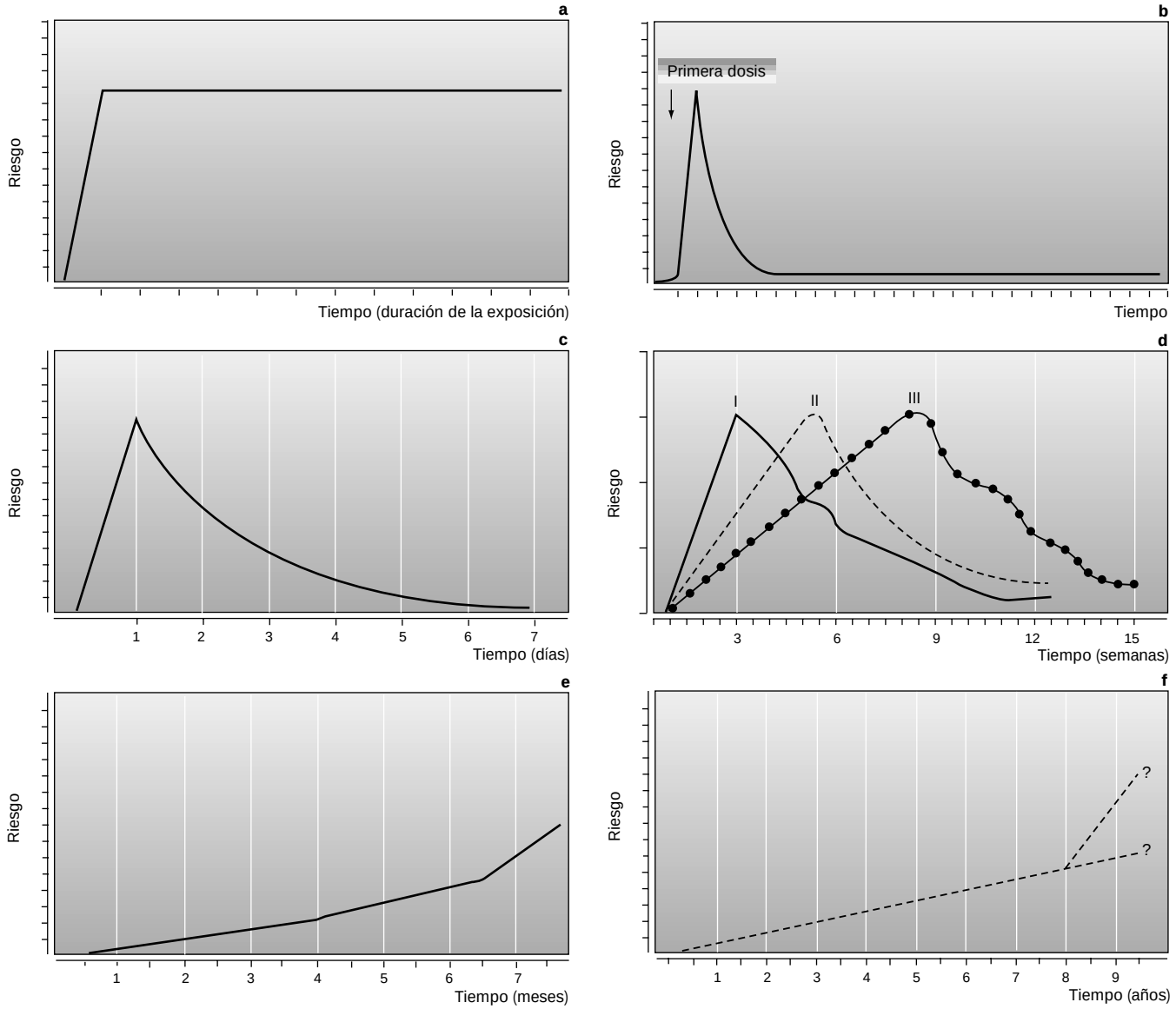


Fig. 11-6. Ejemplos de curso temporal del riesgo. *a)* Riesgo constantemente elevado (crisis por antidepresivos); *b)* fenómeno de primera dosis (hipotensión por clonidina); *c)* mecanismos compensadores precoces (microhemorragias gástricas por ácido acetilsalicílico); *d)* reacciones alérgicas de tipo I (I), otras reacciones inmunológicas (II) y reacciones adversas por metabolitos tóxicos (III); *e)* reacciones de fibrosis (metotrexato), y *f)* cánceres (anticonceptivos). (Según Speight y Holford, 1997.)

de medicamentos consumida (numerador) y la población y el tiempo a los que se refiere ese consumo (denominador).

La clasificación anatómico-clínica actualmente utilizada en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas en España es inadecuada ya que sólo permite identificar subgrupos terapéuticos. Por ejemplo, los preparados con cimetidina pertenecen al grupo A02B1: la «A» indica el grupo anatómico (aparato digestivo y metabolismo), el «02» indica el grupo terapéutico general (antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos) y la «B1» el subgrupo terapéutico (antihistamínicos H_2). La clasificación propuesta por el Drug Utilization Research Group es la clasificación anatómico-terapéutica-química en la que la cimetidina tiene el código A02BA01. Esta clasificación también permite diferenciar cuando se utiliza un fármaco solo y en asociación con otros.

El consumo de medicamentos puede expresarse como el dinero gastado por el sistema sanitario o por los usuarios en un medicamento; refleja el coste económico que representa su consumo, pero no indica la cantidad de fármaco prescrita (ya que el precio de un medicamento puede variar de un país a otro) ni consumida. Otra forma de expresarlo es el número de prescripciones; refleja si se prescribe mucho o poco, pero tampoco refleja el consumo real ya que varía el número de envases que se pueden incluir en cada prescripción, las unidades (p. ej., tabletas) de cada envase y la cantidad de fármaco de cada unidad. Se puede expresar mejor el consumo mediante el número de unidades (p. ej., tabletas) consumidas y todavía mejor por los miligramos de fármaco consumidos que se obtienen multiplicando el número de unidades por la cantidad de fármaco de cada unidad. Con frecuencia se expresa como cantidad de fármaco consumida por 1.000 habitantes y año, y puede referirse a un país, a una Comunidad o a un Hospital. Esta expresión del consumo permite comparar el consumo entre áreas y su evolución en

el tiempo, pero continúa sin reflejar el número de pacientes que toma el medicamento.

La mejor forma de estimar el consumo de un medicamento es mediante la *dosis diaria definida* (DDD), que corresponde a la dosis de mantenimiento diaria media de un fármaco en su indicación principal. La DDD es una unidad internacional de medida establecida por la OMS. El consumo se expresa en número de DDD dividiendo el número total de miligramos vendidos por la DDD del medicamento y da una idea de los pacientes tratados con el medicamento. Con frecuencia se expresa como DDD por 1.000 habitantes y por día, ya que indica la proporción de la población que está expuesta al fármaco. La expresión en número de DDD permite comparar el consumo de los diferentes fármacos de un grupo terapéutico, los hábitos de diferentes áreas geográficas y la evolución del consumo con el tiempo. Además, el número de pacientes expuestos y la proporción de la población expuesta al fármaco son el denominador de muchos estudios farmacoepidemiológicos. La DDD tiene el inconveniente de que la dosis realmente prescrita varía con la indicación (p. ej., el ácido acetilsalicílico se utiliza a dosis bajas como antiagregante, a dosis medias como analgésico y a dosis altas como antiinflamatorio), es diferente en los niños o los enfermos renales o cuando se utiliza profilácticamente y también puede ser diferente por vía oral y parenteral.

Para validar la DDD se puede utilizar la *dosis diaria prescrita* (PDD) que se obtiene a partir de una muestra representativa de prescripciones. A su vez, para valorar la indicación para la que se utiliza el medicamento, se pueden utilizar los estudios que analizan los hábitos de prescripción de un fármaco y las estadísticas sobre las enfermedades encontradas más frecuentemente en la práctica clínica.

El consumo de medicamentos se expresa habitualmente para la población total, pero debe tenerse en cuenta que algunos fármacos se utilizan de forma específica en subgrupos de población, como el niño, el anciano o la embarazada, por lo que se debe conocer la distribución de la población por edad y sexo.

4.4. Expresión del valor terapéutico del medicamento

Para analizar la calidad del consumo es necesario conocer el valor terapéutico del medicamento. De forma semicuantitativa podría expresarse como *elevada* cuando ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos o cuando está claro que aporta un beneficio, *relativa* cuando puede ser útil, aunque no sea razonable (p. ej., muchas asociaciones a dosis fija que no han demostrado ninguna ventaja), *dudoso* o *nulo* cuando no aporta un claro beneficio, pero tampoco produce un claro perjuicio (p. ej., algunas coenzimas y algunos hepatoprotectores y vasodilatadores cerebrales) e *inaceptable* cuando el perjuicio puede ser mayor que el beneficio, como sucede con asociaciones que reducen la eficacia o aumentan la toxicidad del principio activo principal, o fármacos que no han demostrado que aportan un beneficio y pueden producir un claro perjuicio.

5. Estudios de utilización de medicamentos

a) Estudios de oferta de medicamentos. Analizan la calidad de la oferta (es decir, de los medicamentos disponibles), y de la información ofrecida en los registros nacionales, catálogos nacionales oficiales y catálogos elaborados por la industria farmacéutica.

b) Estudios cuantitativos de consumo. Analizan las tendencias de consumo expresadas de forma económica, por número de envases, número de unidades o número de dosis diarias definidas. Permite comparar regiones y períodos, y promueven el estudio de las causas de las diferencias.

c) Estudios sobre la calidad del consumo. Analizan la calidad y la evolución de esa calidad para los medicamentos más utilizados y la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario, a partir de un muestreo sobre los medicamentos más vendidos, con o sin receta.

d) Estudios de cohorte de un grupo relacionan el consumo de medicamentos, expresado como dosis diaria definida, con las indicaciones, lo que ha permitido identificar amplias variaciones entre países en el patrón de uso de los antidiabéticos, los psicofármacos, los antihipertensores y los antiulcerosos. También puede relacionarse el consumo de medicamentos con los resultados del tratamiento y con registros de natalidad, mortalidad y morbididad; por ejemplo, la disminución en las ventas del Bendectin (una asociación de doxilamina y de piridoxina), ampliamente utilizado en Norteamérica como antiemético y del que se sospechó que producía efectos teratógenos, no se acompañó de una disminución en la frecuencia de efectos teratógenos y sí de un aumento de la hiperemesis gravídica.

e) Estudios sobre hábitos de prescripción médica. Analizan la prevalencia de la prescripción médica y la relación entre indicación y prescripción a partir de las cifras de venta obtenidas por empresas privadas especializadas, las cifras de adquisiciones elaboradas por organismos oficiales, las historias clínicas o un muestreo de prescripciones médicas hospitalarias y extrahospitalarias. Se analizan las motivaciones de la prescripción a partir de los datos antes señalados o de un muestreo de prescripciones médicas. Las *auditorías sobre utilización de medicamentos* se empezaron a realizar en los hospitales para valorar si los fármacos se utilizaban correctamente. Habitualmente se seleccionan fármacos de alto coste (cefalosporinas de tercera generación, ranitidina parenteral o agentes de biotecnología), de amplio uso (cardiotónicos o diuréticos), de pequeño índice terapéutico (aminoglucósidos) o de uso restringido (diversos antibióticos). Tras establecer los criterios de cómo deberían utilizarse (indicación, dosis y pauta de administración, control y seguimiento), se selecciona una muestra de pacientes expuestos y se analiza si cumplen dichos criterios. Posteriormente puede realizarse una actividad que intente corregir los desvíos y analizar si consigue corregirlos. Algunos de estos estudios indican que los antibióticos pueden utilizarse de forma incorrecta en el 42 % de las ocasiones. En los *estudios orientados a problemas específicos* se analiza la utilización de fármacos y métodos terapéuticos en situaciones fisiológicas o patológicas especiales o en tratamientos farmacológicos problemáticos.

f) Estudios sobre cumplimiento de la prescripción. Comparan la frecuencia de prescripción con la de uso, la información del paciente sobre su enfermedad y tratamiento, y la relación médico-paciente, a partir de la información de los pacientes, los médicos y otro personal sanitario, o medidas directas como la determinación del fármaco o sus metabolitos en líquidos biológicos.

Desde el punto de vista asistencial la utilización de medicamentos se concreta en el establecimiento de unas normas de actuación mediante comisiones (Comisión de Farmacia y Terapéutica o Comisión de Infecciones) de carácter multidisciplinario en las que participan clínicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, donde se realiza una selección de los medicamentos que deben utilizarse prioritariamente, se establecen pautas de actuación en relación

con grupos de fármacos, como, por ejemplo, los antiinfecciosos, y se elaboran protocolos terapéuticos para enfermedades específicas.

6. Estudios de farmacovigilancia

a) Casos clínicos. Describen casos aislados sobre la eficacia o toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa, pero no permiten establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras posibles explicaciones. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. Este método permitió sospechar la focomelia por talidomida, el síndrome oculomucocutáneo por practolol, la hepatotoxicidad por halotano o la embolia pulmonar por anticonceptivos orales.

b) Series de casos. Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil del efecto terapéutico o de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con que se produce en la población expuesta.

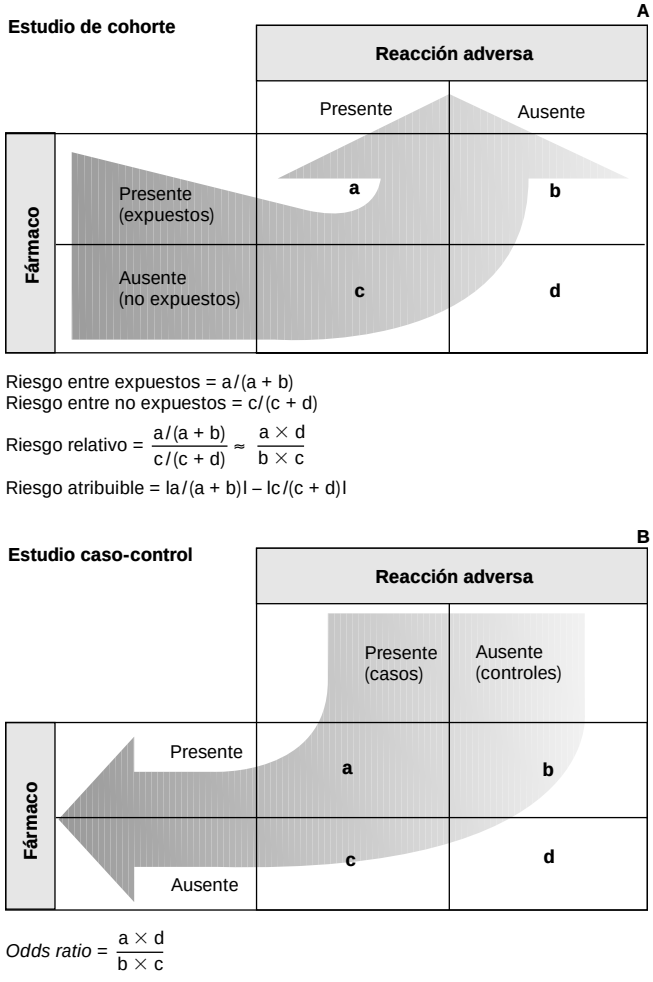


Fig. 11-7. Estudio de cohorte (A) y estudio caso-control (B).

c) Estudios de cohorte y caso-control. Son estudios epidemiológicos observacionales en que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis. Los *estudios de cohorte* pueden ser prospectivos o retrospectivos, la selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición a un medicamento o no y permite detectar múltiples reacciones adversas; mediante impresos específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar (p. ej., la relación entre anticonceptivos y cáncer de mama o entre analgésicos y nefrotoxicidad). En los *estudios caso-control,* la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada enfermedad que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha enfermedad. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes (p. ej., fármacos que pueden producir agranulocitosis o síndrome de Guillain-Barré). Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en el caso-control se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos (fig. 11-7). En los *estudios caso-cohorte,* los casos se identifican como en los estudios caso-control, pero para la comparación se utiliza una cohorte de individuos expuestos (p. ej., mujeres con cáncer de mama comparadas con un grupo de mujeres expuestas a los posibles agentes causales).

d) Metaanálisis. Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento (p. ej., la eficacia y toxicidad de los aminoglucósidos en una y en tres tomas al día). También se utilizan como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudios de farmacoeconomía.

e) Notificación voluntaria. Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia en que participan más de 45 países. Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen me-

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Sexo ____ Edad _____ Peso (kg) _____

FÁRMACO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

*Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (p. ej., mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

.....

.....

.....

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre y apellidos .....

Dirección .....

Población .....

Teléf. .....

Firma _____ Fecha ___/___/___

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas ☐

Fig. 11-8. Tarjeta amarilla del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Tabla 11-9 Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	Sí	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No

didas que las eviten. Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por el médico que las detecta, el farmacéutico u otros profesionales sanitarios, a los Centros Regionales de farmacovigilancia en impresos específicos: *tarjeta amarilla.* Estos centros, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del médico notificador, codifican las notificaciones, las evalúan y las envían al Centro Coordinador Nacional que a su vez las envía a un Centro Internacional de la OMS. En España existe el Sistema Español de Farmacovigilancia que coopera con este programa y al que todos los médicos deben notificar sus *sospechas* de reacciones adversas. En la tarjeta amarilla se recogen las características del paciente, los medicamentos sospechosos, los períodos de administración, la enfermedad para la que se administran y las características de la posible reacción adversa (fig. 11-8). Este programa depende de la motivación y la voluntariedad del médico notificador, permite detectar reacciones adversas nuevas y vigilar las reacciones adversas de todos los fármacos en uso. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de baja incidencia ya que, al agrupar a un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. La relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa se cataloga desde definida hasta improbable sobre la base de los criterios recogidos en el algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 11-9).

f) Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y las enfermedades presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y los médicos. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas y valorar cuantitativamente sospechas previas. Un ejemplo es el programa norteamericano Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

g) Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (*Prescription Event Monitoring)*. Consiste en identificar a los primeros 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento y pedirles que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y su gran ventaja es que permite establecer la incidencia de las reacciones adversas.

h) Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (Post-marketing surveillance). Las compañías farmacéuticas recogen las reacciones adversas que los prescriptores les comunican y las notifican al Sistema de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas. Cada vez con más frecuencia diseñan estudios de cohorte de un grupo en que se recogen de forma sistemática los resultados del tratamiento con un nuevo fármaco en los primeros 5.000-10.000 pacientes. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo.

i) Fusión de registros clínicos (Record Linkage Systems). Recoge en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una

Tabla 11-10. Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Número de fármacos monitorizados
Notificaciones anecdóticas	+	+	++++	±	+++
Notificación voluntaria	++	++	+++	±	++++
Estadísticas vitales	+	0	+++	+	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios de caso-control	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++

determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extrahospitalario como hospitalario. Un ejemplo es la General Practitioners Research Database que recoge datos sobre acontecimientos clínicos y tratamientos de 4,4 millones de personas que ha servido para analizar la relación entre arritmias y terolidina, intentos suicidas tras antidepresivos y alteraciones hepáticas tras AINE. Otros ejemplos son las bases de datos de Medicaid en Estados Unidos y de Saskatchewan en Canadá. Estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia.

Las características de los diferentes métodos de farmacovigilancia en relación con su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores precoces, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 11-10.

VII. FARMACOECONOMÍA

1. Conceptos

La farmacoeconomía se define como la disciplina que estudia el coste del tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y la sociedad. Es una rama de la economía sanitaria que se apoya en la farmacoepidemiología (fig. 11-9) y ayuda a tomar decisiones sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, su producción, consumo, prescripción y utilización en la práctica clínica. Si la farmacoepidemiología se centraba en el estudio de la efectividad de un fármaco (es decir, de su eficacia en la práctica clínica), la farmacoeconomía se centra en el estudio de su eficiencia (es decir, del coste de esa efectividad). Su objetivo es analizar la eficiencia de los fármacos para proporcionar elementos de decisión que ayuden a encontrar soluciones socialmente aceptables para la utilización de los medicamentos, en el contexto de una demanda sanitaria ilimitada y de una limitada capacidad de la sociedad para satisfacerla.

2. Métodos

Para que un estudio de farmacoeconomía ayude a tomar decisiones sobre la utilización de los medicamentos debe incluir el estudio de los resultados clínicos y de los costes y debe incluir al menos dos alternativas de tratamiento para decidir cuál de las dos es más adecuada. Los estudios que incluyen solamente la evaluación del coste o que analizan la efectividad de una sola alternativa de tratamiento proporcionan una información parcial que no permite tomar decisiones (fig. 11-10).

Además, los estudios de farmacoeconomía deben especificar el punto de vista desde el que se realiza el estudio, ya que la perspectiva del estudio cambia cuando se contempla desde el punto de vista del paciente, el médico prescriptor, el gerente de un hospital, las autoridades sanitarias o la sociedad en general. Idealmente debe contemplarse desde la perspectiva más amplia, que es la de la sociedad, pero desglosando los diversos apartados de forma que pueda ser valorado también desde el punto de vista de los restantes sectores.

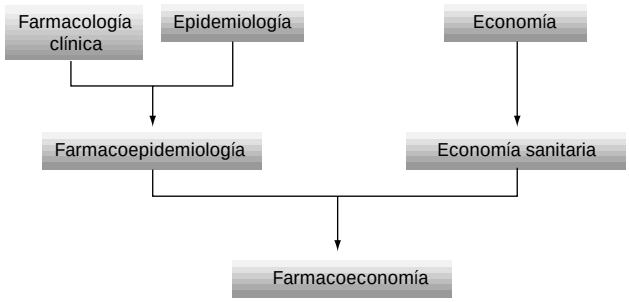


Fig. 11-9. Relación entre farmacoeconomía y farmacoepidemiología.

2.1. Valoración de los resultados clínicos

La forma más sencilla de valorar el resultado clínico de un estudio es utilizar un parámetro principal (p. ej., aumento de la esperanza de vida), pero con frecuencia el tratamiento farmacológico actúa sobre múltiples parámetros, siendo posible que mejore unos y no cambie o empeore otros. Cuando el efecto del tratamiento se quiere expresar en términos de mejoría global, puede haber una notable disparidad de opiniones sobre el valor de cada parámetro. Por ello se han elaborado índices específicos para cada enfermedad que dan un valor a cada parámetro y permiten cuantificar el efecto global del tratamiento. Estos índices no permiten comparar el efecto del tratamiento sobre diferentes enfermedades. Los índices de calidad de vida utilizan parámetros comunes que pueden aplicarse a cualquier enfermedad. Por ejemplo, se puede multiplicar los años en que el tratamiento prolonga la calidad de vida por una fracción que indica la calidad de vida con la que se van a vivir. Las reacciones adversas del tratamiento pueden incluirse en la valoración global del paciente o pueden considerarse dentro de los costes del tratamiento.

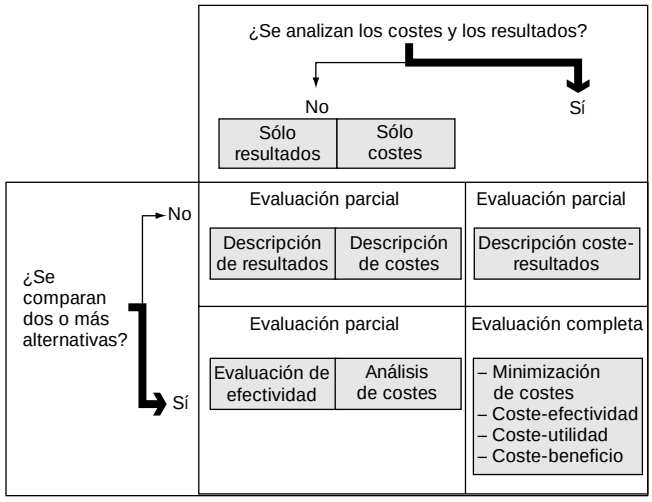


Fig. 11-10. Diferencia entre un estudio de farmacoeconomía parcial y completo. Para que sea completo debe incluir el estudio del beneficio clínico y de los costes e incluir al menos dos alternativas de tratamiento.

2.2. Valoración del coste

El coste sanitario incluye los gastos de personal (profesionales sanitarios, personal auxiliar y personal administrativo), instalaciones, equipo y material fungible en que se incluyen los fármacos. Hay dos modelos básicos para valorar el coste de una enfermedad: valorar el coste de la enfermedad en general (dividiendo el coste total por la prevalencia de la enfermedad) y valorar el coste por paciente. En este último deben identificarse los conceptos que hay que incluir (que dependen de la perspectiva desde la que se contemple el estudio), medir cada concepto (p. ej., días de estancia hospitalaria) y establecer su coste. Los costes por paciente tienen la ventaja de poder individualizar el coste de cada concepto. Los costes incluyen los gastos sanitarios variables (p. ej., medicamentos y material fungible) y fijos (p. ej., personal, instalaciones y equipo), los gastos no sanitarios (p. ej., transporte, servicios sociales y pérdida de productividad laboral) y los costes intangibles (p. ej., dolor, ansiedad y pérdida de energía).

También debe tenerse en cuenta el aumento de gasto que representa la propia eficacia. Por ejemplo, si un tratamiento A cuesta 100 ptas. por paciente y alarga la esperanza de vida 10 años, el coste por año de vida de 10 ptas./año (100 ptas./10 años) será mayor que el de un tratamiento B que cuesta 25 ptas. por paciente y salva 8 años de vida con un coste por año de 3 ptas./año (25 ptas./8 años), pero en realidad el coste del tratamiento A es mayor, ya que debe tenerse en cuenta el mayor coste de cada año de vida adicional que será de 26 ptas./año (100-25) ptas./(10-8) años = 75/2 = 38 ptas./año.

2.3. Descuentos

Puede suceder que tanto el beneficio clínico como los costes de un tratamiento no se produzcan en el momento del estudio sino con un retraso de años. El cálculo del coste económico debe tener en cuenta este retraso y aplicar un descuento corrector en función de la demora con que se produzcan, especialmente cuando haya una diferencia temporal importante entre los métodos alternativos (p. ej., cirugía frente a tratamiento farmacológico de la úlcera péptica, tratamiento farmacológico de la hipertensión frente a tratamiento de la insuficiencia cardíaca hipertensiva o tratamiento de la hiperlipidemia frente al tratamiento de la coronariopatía). Es conveniente especificar los resultados del estudio sin descuentos, con descuentos aplicados a los costes y con descuentos aplicados a los costes y al beneficio clínico. En conjunto, la aplicación de estos descuentos reduce el valor de las medidas terapéuticas que tengan un claro componente preventivo.

3. Tipos de estudios

Un estudio de farmacoeconomía completo que incluya la evaluación de los resultados clínicos y del coste, al menos, de dos tratamientos alternativos (fig. 11-10) puede ser de cuatro tipos de menor a mayor complejidad:

3.1. Minimización de costes

El criterio principal y los resultados obtenidos en dicho criterio principal (p. ej., la efectividad) debe ser el mismo para los dos tratamientos, por lo que la evaluación se centra en comparar el coste de cada uno. Si el resultado principal (efectividad) es el mismo, pero hay diferencias en otros resultados secundarios (como las reacciones adversas), el análisis del coste debe incluir el derivado de estas diferencias secundarias.

3.2. Coste-efectividad

El criterio principal debe ser el mismo para ambos tratamientos, pero puede haber pequeñas diferencias entre ambos (p. ej., que la efectividad de un tratamiento sea mayor que la del otro). La evaluación debe analizar el coste por unidad de efectividad (p. ej., coste por año de vida adicional si la efectividad se valora por el alargamiento de la esperanza de vida). En algunos casos puede resultar difícil cuantificar la efectividad para colocarla en el denominador, por ejemplo, si la efectividad es un parámetro intangible como la mejoría del dolor.

3.3. Coste-beneficio

Este tipo de estudio se plantea cuando el criterio de efectividad es diferente en cada tratamiento. Por ejemplo, que uno alargue la esperanza de vida y otro mejore la calidad de vida o que uno aumente la eficacia y otro reduzca la toxicidad. En este caso se intenta traducir el resultado clínico en dinero para sumar distintos aspectos positivos o aspectos positivos con aspectos negativos. Tanto desde el punto de vista del paciente como de los profesionales sanitarios que le atienden es difícil traducir a dinero el sufrimiento humano, pero debe entenderse que esa traducción sólo tiene como objetivo decidir si es preferible utilizar el tratamiento A o el tratamiento B. Parece difícil valorar aspectos como la pérdida de la vista, del oído, de una insuficiencia renal o de la vida humana y, sin embargo, las compañías de seguros lo realizan habitualmente. En los casos polémicos puede optarse por preguntar a los propios pacientes sobre supuestos teóricos cuánto estarían dispuestos a pagar para conseguir una determinada mejoría con el tratamiento.

3.4. Coste-utilidad

Es otra forma de comparar los resultados de dos tratamientos cuando los criterios de efectividad son distintos. Dado que el tratamiento farmacológico intenta en última instancia mejorar la calidad de vida del paciente, se intenta expresar la efectividad del tratamiento en términos de mejoría de su calidad de vida. La dificultad de este método está en llegar a un consenso sobre la forma de valorar esa calidad de vida. De acuerdo con la OMS, la calidad de vida se define como la percepción que tiene un individuo de su vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en que vive respecto a sus objetivos, expectativas, patrón de vida y preocupaciones. Por ello, un índice de calidad de vida debe recoger no sólo los aspectos relacionados con la propia enfermedad sino también la relación del paciente con su entorno, vida personal, familiar, social y profesional. Con frecuencia se utilizan índices más sencillos que reflejan la calidad de vida relacionada con la salud. Estos índices pueden ser genéricos (que se aplican a diferentes enfermedades) y específicos para situaciones, enfermedades o grupos de población concretas. Un ejemplo de índice genérico es el SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form) que incluye 36 puntos: 10 sobre la actividad física, 2 sobre la social, 3 sobre alteración de los roles por problemas emocionales, 4 sobre alteración de los roles por problemas físicos, 2 sobre el dolor, 5 sobre la salud mental, 4 sobre energía y 5 sobre la percepción de salud. Los índices específicos para una determinada enfermedad suelen incluir aspectos físicos, psicológicos y de dolor, incluyendo puntos sobre movilidad, actividad física, destreza, capacidad de realizar tareas de la casa y vida social, así como sobre dolor y estrés.

4. Criterios para la realización de un estudio de farmacoeconomía

Como sucede con los ensayos clínicos, también hay posibilidad de que un estudio de farmacoeconomía mal planteado lleve a conclusiones incorrectas. Por ello, es importante que tanto al plantear como al valorar un estudio de farmacoeconomía se tengan en cuenta los siguientes criterios:

a) Objetivos del estudio incluyendo las características demográficas de la población en que se realiza.

b) Motivos conceptuales y prácticos por los que se eligen los tratamientos alternativos.

c) Opciones de tratamiento y métodos para comparar los resultados.

d) Perspectiva desde la que se realiza el estudio. Si es desde la perspectiva de la sociedad, deben especificarse las repercusiones sobre cada sector, incluyendo el paciente. Deben describirse por separado los resultados del estudio y de los costes.

e) Técnica utilizada (minimización de costos, coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad) y justificación.

f) Método utilizado para conseguir los datos (estudio prospectivo o retrospectivo, ensayos aleatorios y controlados, metaanálisis y datos observacionales) y motivo de su utilización.

g) Beneficio real obtenido y a qué coste.

h) Procedimiento para valorar el beneficio clínico del estudio. Cuando se utilicen índices de calidad de vida, deben preferirse los genéricos a los específicos.

i) Descripción detallada e individualizada de todos los costes, tanto los sanitarios (fijos y variables) como los no sanitarios e intangibles.

j) Descuentos efectuados tanto sobre el coste como sobre los resultados clínicos.

k) Análisis de sensibilidad que incluyen el intervalo de confianza y los intervalos de los principales parámetros.

l) Comparación con otros estudios, teniendo en cuenta las diferencias de metodología y del grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

Monitorización de fármacos en terapéutica

Armijo JA. Bases para la determinación de niveles plasmáticos de fármacos como guía terapéutica. Tratado de Medicina Práctica *Medicine,* 3.ª serie; 1983; 58: 67-93.

Brown GR, Miyata M, McCormack P. Drug concentration monitoring: an approach to rational use. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 187-194.

Campbell M. Community-based therapeutic drug monitoring: useful development or unnecessary distraction? *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 271-274.

Destache CI. Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoeconomics. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 608-610.

Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring,* 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.

Holford NHG, Tett S. Therapeutic drug monitoring: the strategy of target concentration. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Tonkin A, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome: a review of the issues. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 169-174.

Vozëh S. Cost-effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 131-140.

Cumplimiento terapéutico

Cramer JA, Spilker B. *Patient compliance in medical practice and clinical trials.* Nueva York: Raven Press, 1991.

Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs* 1983; 25: 63-76.

Lucena MI. Cumplimiento de la prescripción como elemento de respuesta terapéutica. *Medicine,* 3.ª serie, 1983; 58: 3729-3737.

Rudd P, Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimizing compliance with medications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 1-6.

Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics: review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 202-215.

Información sobre medicamentos

Farmacología clínica

Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy,* 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1992.

Laurence DR, Benett PN. *Clinical Pharmacology,* 7.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1992.

Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW. *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics,* 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1992.

Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Terapéutica

Becker TM. *Manual práctico de quimioterapia del cáncer.* Barcelona: Salvat, 1985.

Ewald GA, McKenzie CR. *Manual de terapéutica médica,* 9.ª ed. Barcelona: Masson-Little, Brown, 1996.

Foz M, Erill S, Soler C. *Terapéutica en medicina interna.* Barcelona: Doyma, 1983.

Graef JW. *Manual de terapéutica pediátrica,* 4.ª ed. Barcelona: Salvat, 1990.

Rakel RE. *Conn: terapéutica actual.* Buenos Aires: Panamericana, 1994.

Interacciones

Griffin JP, D'Arcy PF, Speirs CJ. *A manual of adverse drug interactions,* 4.ª ed. Londres: Wright, 1988.

Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions and updates.* Vancouver: Applied therapeutics, 1996.

Stockley IH. *Drug interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management,* 2.ª ed. Oxford: Blackwell, 1991.

Reacciones adversas

Benichou C. *Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management.* Chichester: Wiley, 1994.

D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic diseases,* 3.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1986.

Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions,* 4.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.

Dukes MNG. *Meyler's side effects of drugs,* 12.ª ed. Amsterdam: Elsevier, 1992.

Intoxicaciones

D'Arcy PF, Griffin JP. *Drug-induced emergencies.* Bristol: John Wright and Sons, 1980.

Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning.* Amsterdam: Elsevier, 1988.

Proudfoot A. *Intoxicaciones agudas: diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: Doyma, 1985.

Catálogos y farmacopeas

Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: Consejo General de colegios de farmacéuticos, anual.

Intercon. *Índice de especialidades farmacéuticas, prescripción racional de fármacos.* Madrid: Edimsa, anual.

Martindale. The Extra Pharmacopoeia: evaluated information on the world's drugs and medicines, 31.ª ed. Londres: The Royal Pharmaceutical Society, 1996.

Vademecum Internacional. *Especialidades farmacéuticas y biológicas, productos y artículos de parafarmacia, métodos de diagnóstico.* Madrid: Medicom, anual.

Guías farmacológicas

British National Formulary. Londres: British Medical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, anual.

Guía de Prescripción. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, anual.

Guía Farmacológica para la Asistencia Primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Ensayos clínicos

Meinert CL. *Clinical trials: Design, conduct, and analysis.* Oxford: Oxford University Press, 1986.

Spilker B. *Guide to clinical trials.* Nueva York: Raven Press, 1991.

Spriet A, Simon P. *Methodology of clinical drug trials.* Basilea: Karger, 1985.

Svensson CK. Ethical considerations in the conduct of clinical pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 217-222.

Wells FO, Griffin JP. Ethics Committees for clinical research: Experience in the United Kingdom. *Drugs* 1989; 37: 229-232.

Farmacoepidemiología: utilización de medicamentos y farmacovigilancia

Carvajal A. *Farmacoepidemiología.* Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993.

Einarson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997, pp. 371-392.

Inman WHW. *Monitoring for drug safety,* 2.ª ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986.

Kahn HA. *An introduction to epidemiologic methods.* Oxford: Oxford University Press, 1983.

Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento,* 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estudios de utilización de medicamentos.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

Vallvé C. *Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia.* Barcelona: J. R. Prous, 1987.

Farmacoeconomía

Davey PG, Malek M, Dodd T, MacDonald T. Pharmacoeconomics and drug prescribing. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management,* 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Sacristán JA, Badía X, Rovira J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos.* Madrid: Editores Médicos, 1995.

Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials,* 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.

12

Farmacología general del sistema nervioso autónomo

J. Flórez

1. Principios generales

La comunicación entre las células de un organismo es condición indispensable para que funcione coordinadamente. Se realiza a través de tres grandes sistemas o medios: el *sistema nervioso,* el *sistema hormonal* y el *sistema de mediadores.* Cada vez son más borrosas las fronteras entre uno y otro, por cuanto algunas de las moléculas químicas que protagonizan esa comunicación pueden encontrarse indistintamente en cualquiera de ellos; mediador, hormona o neurotransmisor son términos que sólo indican el tipo de célula en que se encuentra, la forma en que es liberado y el tipo de camino o vía que ha de recorrer para actuar sobre la célula efectora.

El sistema nervioso se caracteriza por su especial capacidad para recibir y emitir información. La neurona recibe información, que es múltiple en calidad y dispersa en cuanto a las áreas de donde emana, y a su vez la emite concentrando sus posibilidades de emisión en la liberación de unas pocas moléculas transmisoras (neurotransmisores con o sin cotransmisores), si bien mantiene la dispersión en cuanto a posibilidades de acceder simultáneamente a diversas áreas.

El **sistema nervioso autónomo** se caracteriza por regular integradamente gran número de funciones viscerales de forma autónoma, sin requerir el control de la conciencia. Su actividad se transmite por los nervios periféricos autónomos, si bien está sometida a fenómenos de control e integración que se elaboran principalmente en los centros nerviosos dentro del SNC. Estos centros especializados en el control de la actividad autónoma se encuentran, sin embargo, sometidos a influencias múltiples de muy diversas áreas o núcleos del SNC.

Morfológicamente, el sistema autónomo se divide en dos grandes secciones: el **simpático** y el **parasimpático.** Los centros nerviosos del simpático se encuentran en el asta intermediolateral de la médula espinal, desde el primer segmento dorsal hasta el segundo o tercero lumbar. De ahí parten las raíces *eferentes* o fibras preganglionares que conectan con células de los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales; desde éstos salen las fibras posganglionares, de largo recorrido, que inervan los órganos y tejidos. Los centros nerviosos del parasimpático se agrupan en una división craneal, que comprende grupos neuronales de los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y una división sacra que abarca los segmentos 2, 3 y 4 de la médula sacra. De estos núcleos parten las largas fibras eferentes preganglionares que suelen terminar en centros ganglionares situados en la proximidad del órgano que han de inervar mediante fibras posganglionares.

Ambos sistemas poseen también abundantes fibras *aferentes* que recogen la sensibilidad de los distintos órganos. La mayoría de las señales sensoriales viscerales al parecer son transmitidas por las aferencias del simpático, de modo particular el dolor visceral, mientras que las del parasimpático rccogen aspectos no sensoriales de la función visceral (p. ej., quimiorrecepción y barorrecepción). Las aferencias que transmiten la estimulación dolorosa penetran por las raíces posteriores y conectan con neuronas de las láminas I y V del asta posterior, donde convergen con aferencias somáticas y dan origen al dolor referido.

Dentro de esta estructura generalizada, forma un caso aparte el **sistema nervioso entérico,** localizado en la pared del tubo gastrointestinal. Aunque su morfología y función autónoma son explicadas más extensamente en el capítulo 44, interesa en el presente contexto destacar la importancia que su estudio tuvo para definir la existencia de **fibras nerviosas no colinérgicas y no adrenérgicas** que inervan las células musculares lisas del tubo digestivo y de algunos territorios vasculares. Esto originó el hallazgo de nuevas sustancias neurotransmisoras.

2. Sistemas de neurotransmisión

En términos neuroquímicos, todas las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas poseen como neurotransmisor específico o primario la **acetilcolina,** que ejecuta la transmisión por interacción con receptores colinérgicos nicotínicos. Las fibras posganglionares parasimpáticas y algunas simpáticas son también de carácter colinérgico, si bien la acetilcolina actúa entonces sobre receptores muscarínicos. La mayoría de las fibras pos-

Tabla 12-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
Órgano efector	Respuesta	Tipo de receptor	Respuesta
Corazón			
Nodo SA	Aumento de frecuencia cardíaca ++	β_1 (β_2)	Disminución de frecuencia cardíaca; parada vagal +++
Aurícula	Aumento de contractilidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Reducción de contractilidad; acortamiento de la duración del potencial de acción ++
Nodo AV	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo AV +++
Sistema de His-Purkinje	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Ventrículo	Aumento de contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de marcapasos idioventriculares +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Arteriolas			
Coronarias	Constricción +; dilatación ++	α_1, α_2, β_2	Dilatación ±
Piel y mucosas	Constricción +++	α_1, α_2	¿Dilatación?
Músculo esquelético	Constricción ++; dilatación ++	α_1; β_2	Dilatación ±
Cerebrales	Constricción	α_1	Dilatación ±
Pulmonares	Constricción +; dilatación	α_1; β_2	Dilatación ±
Vísceras abdominales	Constricción +++; dilatación +	α_1; β_2	
Glándulas salivales	Constricción +++	α_1, α_2	Dilatación ++
Renales	Constricción +++; dilatación +	α_1, α_2; β_1, β_2	
Venas	Constricción ++; dilatación ++	α_1, α_2; β_2	
Pulmón			
Músculo traqueobronquial	Relajación +	β_2	Contracción ++
Glándula bronquial	Reducción de secreción; facilitación de secreción	α_1; β_2	Estimulación +++
Estómago			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_2	Aumento ++
Esfínteres	Contracción +	α_1	Relajación +
Secreción			Estimulación +++
Intestino			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_1, β_2	Aumento +++
Esfínteres	Contracción	α_1	Relajación +
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación
Vesícula biliar	Relajación +	β_2	Contracción +
Vejiga urinaria			
Detrusor	Relajación +	β_2	Contracción +++
Trígono y esfínter	Contracción ++	α_1	Relajación ++
Uréter			
Motilidad y tono	Aumento	α_1	¿Aumento?
Útero			
Grávido	Relajación ++; contracción	β_2; α_1	Variable
Órganos sexuales masculinos	Eyaculación ++	α_1	Erección +++

Tabla 12-1. *(Continuación.)*

Órgano efector	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
	Respuesta	Tipo de receptor	Respuesta
Piel			
Músculo pilomotor	Contracción ++	α_1	
Glándula sudorípara	Secreción localizada +	α_1	Secreción generalizada +++
Ojo			
Músculo radial del iris	Contracción = midriasis ++	α_1	
Músculo esfínter del iris			Contracción = miosis +++
Músculo ciliar	Relajación de visión lejana	β	Contracción visión próxima +++
Aparato yuxtaglomerular	Estimulación de renina ++	β_1	
	Inhibición de renina +	α_2	
Médula suprarrenal			Secreción (nicotínica)
Músculo esquelético	Facilitación de contractilidad, glucogenólisis; captación de K^+	β_2	
Hepatocito	Glucogenólisis y gluconeogénesis +++	α_1; β_2	Síntesis de glucógeno
Páncreas			
Ácinos	Reducción de secreción +	α	Aumento de secreción ++
Células β	Reducción de secreción +++	α_2	
	Aumento de secreción +	β_2	
Células α	Aumento de secreción +	β_2	
Adipocitos	Aumento de lipólisis +++	β_1, β_3	
	Disminución de lipólisis +	α_2	
Glándulas salivales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Estimulación de K^+ y H_2O +++
	Secreción de amilasa +	β	
Glándulas lacrimales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Secreción +++
Glándulas nasofaríngeas			Secreción ++
Glándula pineal	Síntesis de melatonina	β	

ganglionares simpáticas liberan **noradrenalina,** por lo que se las denomina adrenérgicas. Mientras que las fibras colinérgicas suelen liberar la acetilcolina en las terminaciones de sus ramificaciones (sinapsis terminales), las adrenérgicas lo hacen en varicosidades que se encuentran a lo largo de las fibras, en su recorrido dentro del órgano que inervan (sinapsis de paso). En los capítulos 13 y 15, respectivamente, se describen los procesos de síntesis, liberación y metabolismo de la acetilcolina y la noradrenalina, así como los tipos y subtipos de receptores sobre los que han de actuar.

Es frecuente que un mismo órgano o grupo celular reciba doble inervación, colinérgica y adrenérgica, y que el signo de esta doble actividad sea contrario, pero en ocasiones puede ser sinérgico o simplemente distinto. En la tabla 12-1 se indican las principales respuestas de los órganos efectores a la estimulación de las fibras posganglionares simpáticas y parasimpáticas.

Las fibras nerviosas no colinérgicas y no adrenérgicas producen y liberan otros tipos de neurotransmisores. Destaca un nucleótido de purina, el **adenosintrifosfato (ATP),** que ha dado nombre a las fibras purinérgicas, pero también la misma **adenosina** se comporta como elemento transmisor, con receptores propios. Se han identificado además otras **aminas** (dopamina y 5- hidroxitriptamina), **aminoácidos** (glutamato y γ-aminobutírico) y un elevado número de **péptidos** (sustancia P, péptidos opioides, péptido intestinal vasoactivo o VIP, neuropéptido Y o NPY, somatostatina, colecistocinina, galanina, péptido del gen relacionado con la calcitonina o CGRP, etc.). Su presencia en las fibras nerviosas no significa que cada uno se

encuentre localizado como único neurotransmisor, sino que, como se verá a continuación, coexisten en una misma fibra con frecuencia, junto con los neurotransmisores clásicos. Es posible, sin embargo, que se vayan identificando fibras con un solo neurotransmisor no clásico.

3. Liberación del neurotransmisor

Aunque el neurotransmisor puede ser liberado por la terminación nerviosa y salir al espacio sináptico en reposo y de forma espontánea, mayoritariamente lo hace en respuesta al estímulo provocado por el potencial de acción que despolariza la membrana presináptica. Este cambio de voltaje activa canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, permitiendo así la entrada masiva de Ca^{2+}; de hecho, la membrana de la terminación es particularmente rica en estos canales, que son principalmente de los tipos P y N (v. cap. 3, I, A, 1.2 y 37).

El mecanismo de liberación está íntimamente asociado a la teoría vesicular, aceptada de forma mayoritaria, que propone que las moléculas transmisoras se encuentran almacenadas en vesículas. Su liberación consiste básicamente en la migración desde la vesícula hacia la membrana presináptica, fusión de ambas membranas, formación de un poro que comunica ambas estructuras y vertido del interior vesicular al espacio sináptico. Éste es el llamado proceso de exocitosis, que ha sido estudiado principalmente en dos modelos: el sistema de neurosecreción de las neuronas magnocelulares del hipotálamo que envían sus axones a la hipófisis posterior para liberar la vasopresina y la oxitocina, y las células cromafines de la médula suprarrenal que liberan adrenalina y otras sustancias con las que coexiste.

Existen dos grupos de vesículas: uno de disposición fácil o rápida para la inmediata liberación del transmisor y otro de reserva en el que, en condiciones de reposo, las vesículas se encuentran adheridas a moléculas de actina que forman parte del citosqueleto de la terminación nerviosa. Esta interacción entre la vesícula y la actina está regulada por la proteína *sinapsina I* que se fija a la parte externa de la membrana vesicular. Cuando existe Ca^{2+}, la sinapsina I es fosforilada por la proteín-cinasa II (CaMKII, v. cap. 3), perdiendo con ello parte de su afinidad por la actina y permitiendo de ese modo que las vesículas se desprendan de la matriz citosquelética y pasen a formar parte del grupo de rápida disposición.

El proceso de liberación propiamente dicho exige la fusión de vesículas y membrana, proceso que también depende del Ca^{2+} y es extraordinariamente rápido, ya que fusión y liberación se realizan 0,1-1 mseg después de la entrada de Ca^{2+}. El acercamiento y la fusión de las dos membranas, la vesicular y la presináptica, requieren un entramado o andamiaje de proteínas que permitirá que ambas membranas contacten y entre ellas se abra un poro

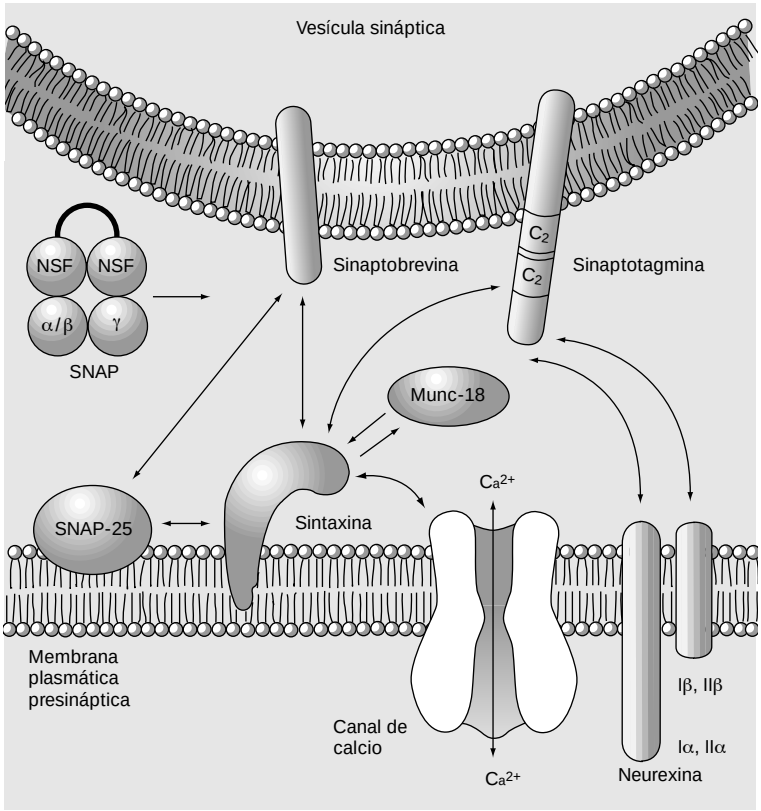


Fig. 12-1. Proteínas de la terminación nerviosa que intervienen en el proceso de exocitosis (v. el texto). (Modificado de Thiel, 1995.)

por el que salga el contenido vesicular (fig. 12-1). Sin embargo, las moléculas del neurotransmisor no difunden simplemente por el poro recién formado, ya que se encuentran agrupadas en una matriz de gel compuesta principalmente por proteoglucanos.

Las proteínas que intervienen en el proceso de exocitosis son múltiples y cumplen diversas funciones: *a)* dar estructura al entramado; *b)* servir de mediadores en la interacción del entramado con las respectivas membranas, y *c)* activar la formación del entramado (p. ej., iniciando la formación de un rizo en la membrana plasmática que después se fusionará con la vesicular). Muchas de estas proteínas fijan Ca^{2+} o GTP. La *sinaptobrevina* o VAMP (proteína de la membrana vesicular) forma complejo con las proteínas de la membrana terminal *sintaxina* y *SNAP-25* (*synaptosomal-associated-protein* con un peso molecular de 25 kD). Juntas intervienen en el acoplamiento de la vesícula y en la fusión. Además está el complejo formado por las proteínas solubles *NSF* (proteína cuya función es sensible a la N-etilmaleinimida) y otras *SNAP* (α, β y γ) que se pegan a la NSF, complejo que, de algún modo, interactúa con el anterior para desencadenar la exocitosis. A su vez, la *sinaptotagmina* interactúa con el complejo sinaptobrevina/sintaxina/SNAP-25, con los canales de Ca^{2+} y con otras proteínas de membrana llamadas *neurexinas.* La sinaptotagmina es muy sensible al Ca^{2+} a través de su porción citoplasmática; en reposo, con concentraciones bajas de Ca^{2+}, la sinaptotagmina no es activa y la sintaxina tiene bloqueada su capacidad de fijación mediante una proteína denominada *Munc-18.*

Transcurrida la liberación del transmisor, las vesículas pueden ser recicladas rápidamente; en algunos terminales nerviosos (p. ej., placa motriz) las vesículas se aplanan, se recubren de unas proteínas llamadas *clatrinas* y sufren un proceso de endocitosis que las lleva a las cisternas del retículo endoplásmico, donde quedan disponibles para su ulterior utilización.

4. Cotransmisión

Las neuronas del sistema nervioso autónomo localizadas en el SNC y en los ganglios (incluidos los del sistema entérico) se caracterizan por sintetizar y almacenar conjuntamente cotransmisores de diversa naturaleza.

Atendiendo a la naturaleza de los cotransmisores, se han identificado cuatro formas distintas de coexistencia (tabla 12-2):

a) Varios neurotransmisores derivan de un gen común que codifica a una prohormona peptídica; de ella se desprenden unidades peptídicas distintas que activan receptores diferentes.

b) Los cotransmisores son péptidos que provienen de genes distintos.

c) Coexisten uno o más neuropéptidos con uno o más transmisores clásicos.

d) Coexisten dos o más transmisores clásicos.

En la tabla 12-2 se indican algunos ejemplos de cotransmision, tanto en el sistema nervioso periférico (autónomo y somático) como en el SNC. La cotransmisión, hoy considerada más como regla que como excepción, representa un enriquecimiento en la capacidad de la neurona para emitir información. Lo más frecuente en el sistema autónomo es que los cotransmisores tengan un origen o precursor distinto. Pueden estar almacenados en un mismo gránulo o en gránulos distintos (fig. 12-2); en el primer caso, un mismo estímulo los liberará conjuntamente, mientras que en el segundo pueden ser liberados de forma diferenciada según la intensidad del estímulo. Estas peculiaridades contribuyen a diversificar las acciones de la neurona sobre la célula efectora.

La acetilcolina, la noradrenalina y los cotransmisores son liberados por un mecanismo Ca^{2+}-dependiente, difunden al espacio sináptico e interactúan con receptores específicos, situados unos en la membrana postsináptica y otros en la presináptica. Si se libera más de un neurotransmisor conjuntamente, el efecto obtenido ha de ser el resultante de las acciones de cada uno de ellos sobre su receptor. En este sentido cabe pensar en varias posibilidades (fig. 12-2): *a)* que cada cotransmisor actúe sobre receptores situados en células distintas de un mismo órgano; *b)* que la interacción de cada uno con su receptor específico origine efectos similares; *c)* que origine efectos distintos (contrapuestos o no); *d)* que la interacción de uno con sus receptores potencie la interacción del otro con los suyos, y *e)* por el contrario, que la interacción de uno dificulte la del otro, en el receptor o en reacciones subsiguientes.

Todas estas posibilidades de acción (algunas de ellas demostradas ya experimentalmente) pueden desarrollarse sobre receptores *postsinápticos.* Pero es posible que se produzcan también a nivel *presináptico,* en cuyo caso la activación del receptor presináptico de uno de los transmisores puede influir sobre la síntesis y liberación de sí mismo, o sobre las del cotransmisor, como después se verá. De este modo se incrementa extraordinariamente el abanico de posibilidades y de respuesta. Si a todo esto se añade el hecho de que cada cotransmisor puede ser liberado independientemente, según la intensidad de los estímulos que alcanzan la terminación sináptica, se apreciará el notable grado de plasticidad funcional que posee una terminación nerviosa.

5. Interacción presináptica

La interacción con los receptores postsinápticos es la base de la respuesta efectora. Pero tiene también gran importancia la interacción con los receptores situados en la membrana presináptica. Éstos se denominan *autorreceptores,* si corresponden al neurotransmisor de la propia neurona que lo libera, o *heterorreceptores,* si reciben la información de neurotransmisores procedentes de otras terminaciones. La interacción con los receptores presi-

Tabla 12-2. Ejemplos de cotransmisión en el sistema nervioso periférico y central

	Transmisor 1	Transmisor 2	Transmisor 3	Localización
Tipo 1. Cotransmisores peptídos que derivan de una prohormona o un gen común	β-endorfina	α-MSH	γ-MSH	SNC y tracto gastrointestinal
	Dinorfina A	Dinorfina B	Leu-encefalina	SNC
	Met-encefalina	Leu-encefalina		SNC, SNP y médula suprarrenal
	Sustancia P	Neurocinina K		SNC y SNP
Tipo 2. Cotransmisores peptídos que derivan de prohormonas diferentes	Sustancia P	TRH		Bulbo raquídeo
	Sustancia P	Colecistocinina		Sustancia gris central y raíz dorsal
	Sustancia P	Encefalinas		Ganglios
	Encefalinas	NPY		Hipotálamo
	NPY	Somatostatina		Hipotálamo y bulbo
	Somatostatina	Encefalinas		Telencéfalo
	Somatostatina	Colecistocinina/ gastrina		Hipotálamo
	Colecistocinina	Oxitocina		SNP
	Oxitocina	Bombesina		Hipotálamo e hipófisis posterior
Tipo 3. Cotransmisores peptídos y no péptidos	Acetilcolina	VIP	TRH	SNP
	Acetilcolina	Neurotensina		Fibras preganglionares
	Acetilcolina	Encefalinas		Fibras preganglionares
	Acetilcolina	LHRH		Ganglio simpático (rana)
	Acetilcolina	VIP		SNP y SNC
	Acetilcolina	Galanina		Hipocampo
	Noradrenalina	NPY	ATP	SNP
	Noradrenalina	NPY		SNC, SNP y médula suprarrenal
	Adrenalina	NPY		Tronco cerebral y médula suprarrenal
	Dopamina	Colecistocinina		Vía dopaminérgica mesolímbica
	Dopamina	Neurotensina		Núcleo arqueado
	Serotonina	Sustancia P		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	Sustancia P		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	TRH		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	TRH	SP	Médula espinal
	GABA	Somatostatina		Tálamo
	GABA	Tipo motilina		Cerebelo
Tipo 4. Cotransmisores no péptidos	GABA	Dopamina		Núcleo arqueado
	GABA	Serotonina		Mesencéfalo

SNP: sistema nervioso periférico (somático y/o autónomo).

nápticos provoca una modulación positiva o negativa sobre la actividad de la neurona. Esta modulación puede consistir en un cambio en la actividad bioeléctrica espontánea, acompañada de un cambio en la capacidad de liberar sus neurotransmisores, o en la modificación del proceso de síntesis del neurotransmisor, o sólo en la modificación de la actividad liberadora.

Si hay autorreceptores, su activación suele considerarse como parte integrante de un sistema de autocontrol, de forma que el transmisor liberado los estimula y, como resultado, inhibe el mecanismo de liberación. Diversos datos experimentales sugieren la existencia de autorreceptores colinérgicos muscarínicos y α_2-noradrenérgicos en las respectivas terminaciones, pero no se ha logrado detectar bioquímica ni estructuralmente los receptores α-noradrenérgicos en terminaciones simpáticas. Los heterorreceptores presinápticos, en cambio, presentan una amplia representación, por lo que constituyen un aparato de regulación de la sinapsis que puede ser extensamente utilizado con fines farmacológicos. Muchas terminaciones colinérgicas poseen heterorreceptores adrenérgicos, entre otros, y viceversa.

6. Acciones farmacológicas

Dada la importante misión que corre a cargo del sistema nervioso autónomo en el mantenimiento de las funciones vegetativas del organismo, se comprende el deseo de modificarlo con fines terapéuticos. A ello está dirigida la importante farmacología del sistema nervioso autónomo. La base de su utilización consiste en el empleo de fármacos que:

a) Imiten la actividad de los neurotransmisores por interactuar con sus receptores: agonistas colinérgicos y adrenérgicos.

b) Reduzcan o supriman la actividad de uno y otro

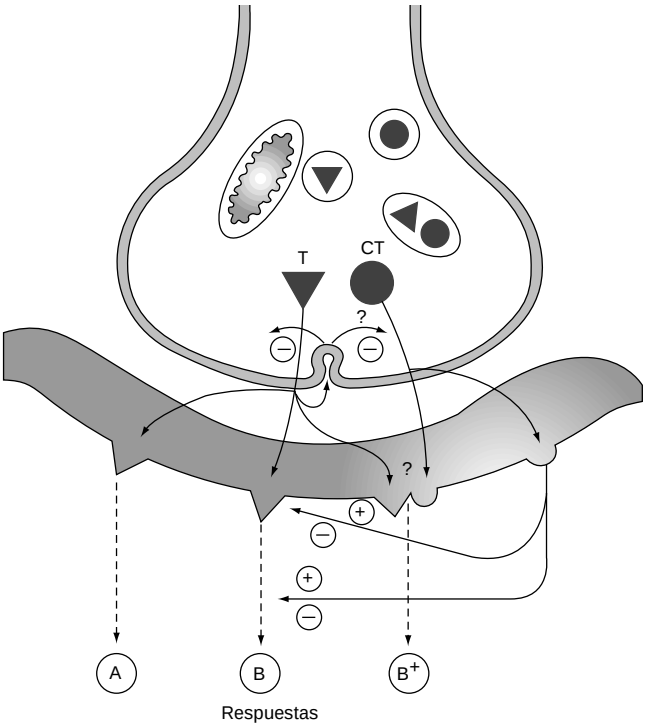


Fig. 12-2. Terminación nerviosa que libera un neurotransmisor (T) y un cotransmisor (CT). Ambos pueden estar en vesículas independientes o conjuntas. Obsérvese que las posibilidades de interacción en la respuesta son múltiples: en los receptores presinápticos, en los receptores postsinápticos y en los mecanismos efectores.

sistema, mediante bloqueo de los receptores de sus respectivos neurotransmisores: fármacos antagonistas o bloqueantes colinérgicos y adrenérgicos.

c) Modifiquen la actividad de los neurotransmisores por interferir en su síntesis, su almacenamiento sináptico o su mecanismo de desaparición.

Por consiguiente, el conocimiento de las acciones de los fármacos del sistema autónomo requiere el conocimiento exacto de las acciones fisiológicas de ambos subsistemas en los diversos órganos y tejidos del organismo humano.

La existencia de cotransmisores con sus correspondientes acciones complica la respuesta efectora. Su participación en esta respuesta ha sido bien delimitada en algunos órganos, pero carecemos todavía de un mapa completo de sus acciones. Preferimos, por lo tanto, mantener la distinción clásica de acciones adrenérgicas y colinérgicas como aparece en la tabla 12-1, a sabiendas de que ha de ser matizada en un futuro próximo. Un fármaco agonista imitará las acciones del sistema en cuestión. En el caso de que un órgano reciba inervación de los dos sistemas el adrenérgico y el colinérgico, y sus acciones sean contrapuestas, el antagonista de un sistema favorecerá la expresión sintomática de la actividad del otro.

BIBLIOGRAFÍA

Appenzeller O. *The Autonomic Nervous System.* Amsterdam: Elsevier, 1982.

Bartfai T, Iverfeldt K, Fisone G, Serfözö P. Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 285-310.

Bousfield D, ed. *Neurotransmitters in action.* Cambridge: Elsevier, 1986.

Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 67-91.

Cooper JR, Meyer EM. Possible mechanisms involved in the ralease and modulation of release of neuroactive agents. *Neurochem Int* 1984; 6: 419-443.

Laduron PM. Presynaptic heteroreceptors in regulation of neuronal transmission. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 467-470.

O'Donohue TL, Millington WR, Handelmann GE, Contreras P, Chronvall BM. On the 50th anniversary of Dale's law: multiple neurotransmitter neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 305-308.

Reichart LF, Kelly RB. A molecular description of nerve terminal function. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 871-926.

Starke K. Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 7-30.

Su C. Purinergic neurotransmission and neuromodulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 397-411.

Tepper JM, Groves PM, Woung SJ. The neuropharmacology of the autoinhibition of monoamine ralease. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 251-256.

Thiel G. Recent breakthroughs in neurotransmitter release. Paradigm

13

Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos

A. M. González y *J. Flórez*

I. TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

1. Síntesis de acetilcolina

La acetilcolina que existe en las terminaciones colinérgicas es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A (acetil-CoA) mediante la acción de la enzima *colinoacetiltransferasa* (CAT) (fig. 13-1).

La colina proviene de tres fuentes: *a)* la colina circulante, sintetizada primariamente en el hígado, penetra en el terminal presináptico colinérgico a través de un sistema de transporte de baja afinidad, común a la mayoría de las células, o a través de un sistema de recaptación específico de colina de alta afinidad (SRCAA); *b)* a partir del metabolismo de la fosfatidilcolina de membrana, y *c)* del espacio intersináptico, a partir de la hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. La colina es recaptada al interior de la célula mediante el SRCAA que se encuentra en la membrana sináptica. El SRCAA es saturable, presenta dependencia energética e iónica (Na^+) y tiene una K_m = 1-5 μM, lo que lo faculta para introducir colina dentro del terminal, incluso con concentraciones muy bajas. El SRCAA es un transportador específico de los terminales colinérgicos y se encuentra acoplado a la síntesis de acetilcolina, calculándose que entre el 50 y el 80 % de la colina utilizada en la síntesis tiene este origen, lo que constituye un paso limitante en la síntesis de acetilcolina. Este proceso de transporte a través del SRCAA puede ser bloqueado por el hemicolinio-3 (HC-3) y por algunos inhibidores metabólicos como la uabaína, el 2,4-dinitrofenol o la azida sódica. Aunque todavía no se ha dilucidado la estructura primaria del transportador de membrana de la acetilcolina, sabemos que pertenece a la familia más amplia de transportadores de membrana Na^+-dependientes y, por lo tanto, es de esperar que en su estructura estén presentes los doce dominios transmembranales característicos de la familia, con ambos extremos, aminoterminal y carboxiloterminal, en el dominio citoplásmico.

El origen de la acetil-CoA es también diverso. Puede derivarse de la glucosa, del citrato y del acetato. La síntesis de acetil-CoA tiene lugar en las mitocondrias, catalizada por el complejo piruvato-deshidrogenasa.

La enzima CAT se encuentra ubicada, en su mayor parte, en los terminales nerviosos, en estrecha relación con la síntesis y liberación de acetilcolina, aunque también se ha detectado en el resto de estructuras neuronales. La CAT parece relativamente específica de las neuronas colinérgicas, de manera que su identificación por métodos inmunohistoquímicos sirve para localizar las neuronas colinérgicas y sus terminaciones.

2. Almacenamiento y liberación de acetilcolina

Una vez sintetizada, la acetilcolina es almacenada fundamentalmente en el terminal colinérgico presináptico. En su interior, existen tres formas de depósito: *a)* de forma libre, disuelta en el citoplasma; *b)* en el interior de vesículas sinápticas, en ocasiones asociada a otro neurotransmisor (p. ej., galanina), y *c)* asociada lábilmente a membranas y susceptible, por lo tanto, de desprenderse con facilidad.

La acetilcolina recién sintetizada pasa a ocupar alguno o algunos de estos tres compartimientos. En condiciones de reposo, las moléculas de acetilcolina pueden liberarse espontáneamente al espacio sináptico, en forma molecular o en forma cuántica, originando los «potenciales miniatura» (MEPP) en la membrana postsináptica, cuya magnitud está considerablemente por debajo de la necesaria para descargar el potencial de acción. Las vesículas sinápticas son la base morfológica de la descarga cuántica, de modo que en su interior está contenida la cantidad mínima de moléculas de acetilcolina necesarias para producir los MEPP que se observan espontáneamente en la membrana postsináptica.

Las vesículas sinápticas se encuentran en mayor número en la proximidad de unas bandas gruesas de la membrana plasmática presináptica. Parte de la CAT se encuentra ligada a la superficie externa de las vesículas, donde se lleva a cabo el proceso de síntesis. El almacenamiento de la acetilcolina en el interior de las vesículas sinápticas se realiza mediante un transportador cuya estructura primaria está compuesta por doce dominios transmembranales con los dominios aminoterminal y carboxiloterminal en el citoplasma (fig. 13-2). Muestra una notable identidad con otros miembros de la familia de los transportadores vesiculares (40 % de homología respecto al transportador vesicular de monoaminas VMAT2) (v. cap. 3, I, B). El proceso de acumulación en el interior vesicular del sustrato se realiza mediante un proceso de intercambio protónico dependiente de la acción de una ATPasa-H^+-dependiente, quien crea el gradiente químico y eléctrico por acumulación de protones en el interior de la vesícula que serán intercambiados por el transportador, por acetilcolina y ATP. Este proceso de captación *(uptake)* es inhibido estereoespecíficamente por el **vesamicol**, por fármacos que inhiben la ATPasa-H^+-dependiente como la **N-metilmaleimida**, **tributilina** o **bafilomicina** y por fármacos que disipan el gradiente protónico intracelular.

El gen del transportador vesicular de acetilcolina (VACT) se encuentra situado en el primer intrón del gen que codifica la CAT en el cromosoma 10q11.2. Además presentan motivos estructurales y reguladores comunes, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de coexpresión de CAT y VACT.

Cuando un potencial de acción despolariza la terminación colinérgica, provoca de forma rápida y pasajera la abertura de canales de Ca^{2+} en la membrana presináptica,

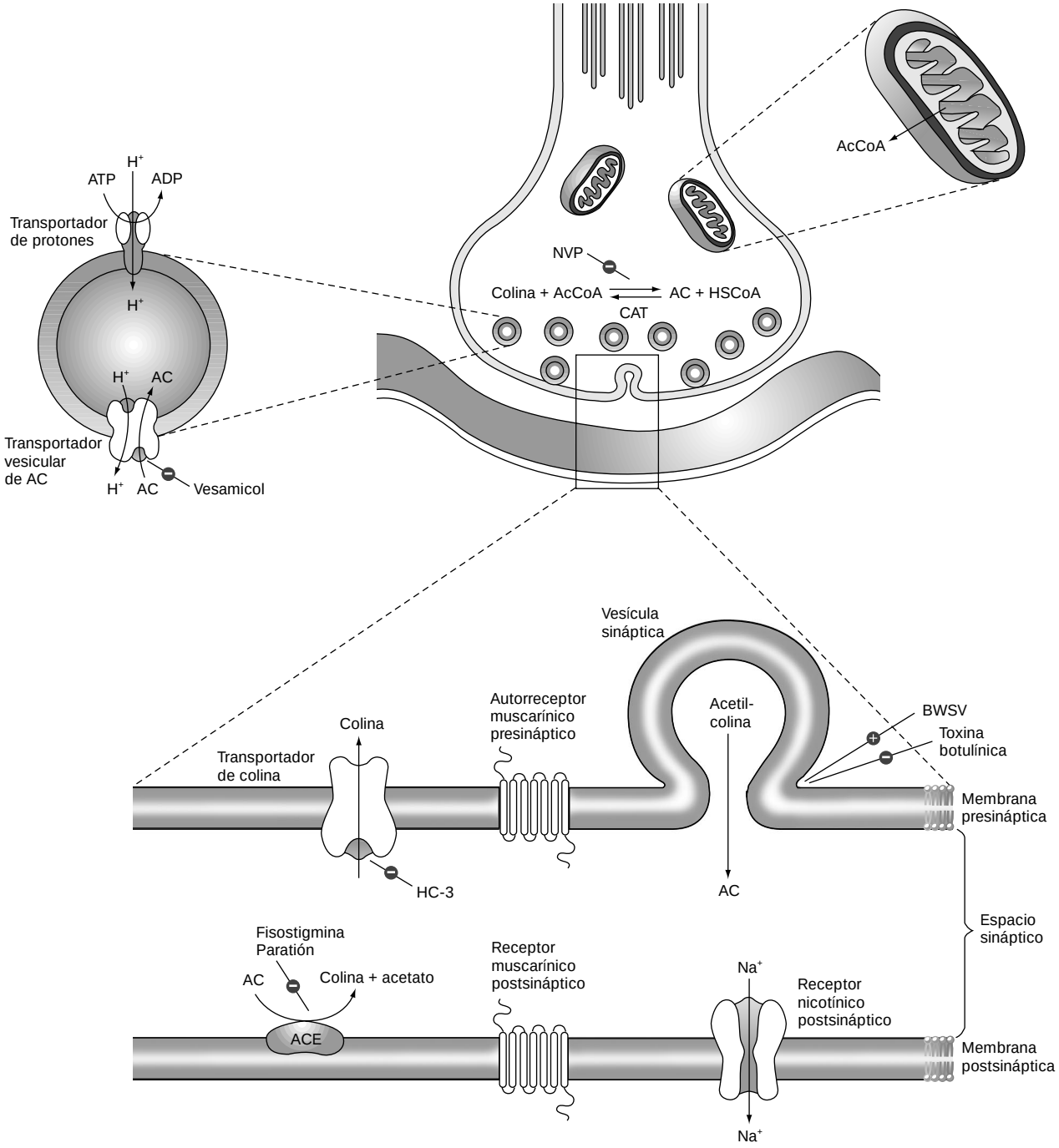


Fig. 13-1. Esquema de sinapsis colinérgica en que se aprecian los procesos de síntesis, metabolismo, captación vesicular, recaptación presináptica y activación de receptores pre y postsinápticos. HSCoa: sulfhidrilo-CoA; NVP: 4,(1-naftilvinil)piridina. (Modificada de Feldman et al., 1997.)

con lo que el Ca^{2+} penetra en el interior a favor del gradiente electroquímico. El aumento de Ca^{2+} en el interior del terminal desencadena la movilización de la acetilcolina, tanto de la fracción que está en forma libre como de la asociada a las vesículas sinápticas. Éstas interactúan con la membrana presináptica y descargan su contenido en el espacio sináptico; posteriormente retornan y se recuperan (reciclaje). Si la estimulación nerviosa es muy prolongada, disminuye el número de vesículas del terminal, pero su síntesis se recupera con mayor rapidez que la de la propia acetilcolina.

Los mecanismos moleculares que gobiernan el ciclo de las vesículas sinápticas (VS) ya han sido expuestos con detalle (v. cap. 12). De forma muy breve, el ciclo sináptico comienza con el anclaje de las VS en la zona activa, en cuyo proceso están implicadas principalmente la sinaptobrevina en la VS, junto con sintaxina en la membrana celular. A continuación se produce un proceso de primado, en el cual la VS se vuelve competente para la rápida fusión membranal calcio-dependiente. En

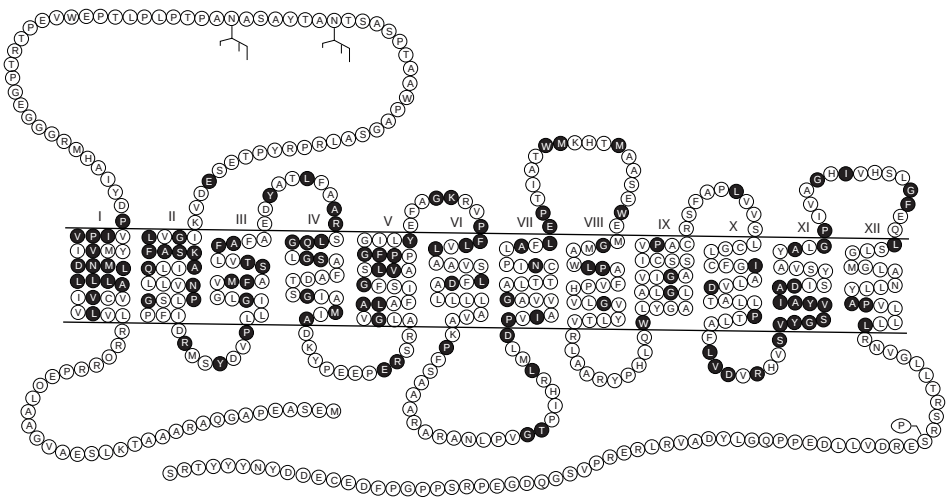


Fig. 13-2. Topología del transportador vesicular de acetilcolina de acuerdo con la secuencia de aminoácidos. Los residuos en negro revelan la identidad de otros VMAT.

este proceso, al parecer están implicadas SNAP25, NSF y SNAP α/β/γ. Estas vesículas primadas son entonces susceptibles de ser estimuladas por el calcio durante el desarrollo del potencial de acción, resultando la exocitosis del neurotransmisor.

Existen sustancias que inhiben la liberación de acetilcolina. Entre ellas destacan las toxinas producidas por el *Clostridium botulinum,* el *Clostridium tetani* o la araña viuda negra. Las neurotoxinas del grupo de los *Clostridia* son la toxina tetánica y siete serotipos de toxina botulínica (A-G). Molecularmente son dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro. La cadena pesada (100 kD) es la responsable de la fijación específica de la toxina a las células neuronales, mientras que la cadena ligera (50 kD) es responsable del bloqueo de la liberación del neurotransmisor. La activación neurotóxica requiere la rotura del puente disulfuro de las cadenas, posibilitando la interiorización de la cadena ligera en cuya secuencia se encuentra el dominio proteásico responsable de la inactivación.

De las ocho toxinas, la tetánica y las botulínicas B, D, F y G actúan mediante la digestión proteolítica de la sinaptobrevina, entre el enlace peptídico Gln 76-Phe 77, imposibilitando su acción en el proceso de exocitosis del neurotransmisor. Las toxinas botulínicas A y E actúan mediante la proteólisis de SNAP-25, mientras que C1 lo hace por rotura de la sintaxina (fig. 13-3). El conocimiento de este proceso ofrece una nueva vía de tratamiento para estas neurotoxinas ya que, al ser mediadas sus acciones por una actividad endopeptidásica cinc-dependiente, será posible utilizar inhibidores de esta endopeptidasa, como el captopril (v. cap. 21), para prevenir la intoxicación mediada por el tétanos o el botulismo. En la actualidad, la toxina botulínica tiene valor terapéutico en el tratamiento de determinadas *distonías, acalasia* y *blefarospasmo* (v. cap. 30). La toxina del veneno de la viuda negra (α-latrotoxina) promueve la descarga masiva de vesículas, posiblemente al fijarse a la altura de la neurexina Iα, una proteína de la membrana neuronal que puede actuar como factor de reconocimiento celular en la neurona y que es capaz de promover la exocitosis por un mecanismo independiente de calcio.

Otro grupo importante de neurotoxinas lo constituyen las producidas por las cianobacterias. La saxitoxina y la neosaxitoxina bloquean la propagación del impulso por bloqueo del canal, mientras que la anatoxina-A y la anatoxina-S producen sus efectos mediante la hiperestimulación de las células musculares, ya que no pueden ser degradadas por la ACE. Otras sustancias, en cambio, favorecen la liberación, como, por ejemplo, el carbacol y la batracotoxina; éstas probablemente favorecen el proceso de despolarización sináptica al activar el canal de sodio dependiente del voltaje (v. cap. 3).

3. Inactivación de la acetilcolina

El proceso de neurotransmisión requiere, para su efectividad, una delimitación tanto espacial como temporal.

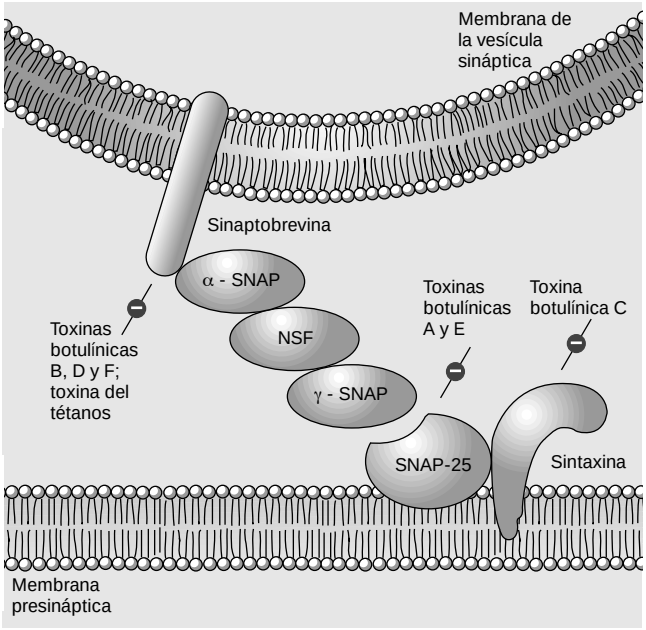


Fig. 13-3. Acción de las toxinas botulínicas sobre los mecanismos de liberación de la acetilcolina.

Una vez liberada al espacio intersináptico, la acetilcolina interactúa con sus receptores para ejercer las acciones específicas en cada órgano y es degradada inmediatamente. Si bien la acetilcolina puede hidrolizarse espontáneamente, este proceso es 100 millones de veces más rápido con enzimas colinesterásicas en el espacio intersináptico y que la desdoblan en acetato y colina, sustrato que será rápidamente recaptado por el terminal presináptico gracias al SRCAA, como se ha indicado previamente.

En los vertebrados se encuentran presentes dos tipos de colinesterasas: la acetilcolinesterasa (ACE) y la butirilcolinesterasa (BuCE). La existencia en todos los vertebrados de dos proteínas con similar sustrato, ambas capaces de hidrolizar acetilcolina, codificadas por dos genes distintos, pero con una organización exónica-intrónica similar y una alta homología, induce a pensar que ambos productos son necesarios y que quizá desempeñen funciones diferentes. Se especula con una función protectora de la ACE por parte de la BuCE, ya que hidroliza acetilcolina a concentraciones que causarían la inhibición de la ACE e interactúa con multitud de inhibidores, pudiendo proteger de esta manera la ACE de ser inhibida.

Estructural y funcionalmente, las colinesterasas (ACE) pertenecen al grupo de las serinhidrolasas. El gen de la ACE está compuesto por 6 exones y 4 intrones que por mecanismos de corte y empalme origina varias formas diferentes de mensajero que, junto con las modificaciones postraducionales, son la base de la existencia de un amplio polimorfismo en la ACE que condiciona una diferente solubilidad y modo de anclaje a la membrana, más que diferencias en la actividad catalítica. Las modificaciones a nivel traducional y postraducional posibilitan distintas localizaciones de la ACE en la superficie celular.

Por su parte, el gen de la BuCE tiene una estructura exónica similar a la anterior, si bien hasta ahora sólo un tránscrito ha sido identificado. También se han descrito formas oligoméricas de la BuCE, que al parecer son reguladas de forma específica por cada tejido.

Igualmente es conocido el proceso catalítico que origina la hidrólisis de la acetilcolina y que implica la formación de una enzima acetilada para sufrir posteriormente una desacetilación. La existencia de un sitio *aniónico* con carga negativa (derivada de un grupo carboxilo libre perteneciente a un aminoácido dicarboxílico E327) atrae electroestáticamente al N^+ cuaternario de la acetilcolina, formando un enlace iónico; a esta fuerza se suman fuerzas hidrófobas y de Van der Waals. En el centro activo, constituido por un componente con función potencialmente ácida (grupo OH^- de la serina S200) y otro componente nucleófilo básico (grupo imidazol de la histidina H400), el grupo imidazol, mediante enlace de hidrógeno, incrementa la actividad nucleófila del grupo hidroxilo de la serina, permitiéndole interactuar con el átomo de C-carbonilo electrófilo de la acetilcolina. Se forma un enlace covalente con la formación intermedia de *enzima acetilada.* Una vez acetilada la enzima, se separa la porción de *colina* que contenía el sustrato. Posteriormente, el C electrófilo sufre el ataque nucleófilo del oxígeno de una molécula de agua y el complejo enzima-acetilo se hidroliza.

II. RECEPTORES COLINÉRGICOS

1. Definición y tipos

Los receptores colinérgicos se dividen en dos categorías: *muscarínicos* y *nicotínicos.* Inicialmente, esta distinción se hizo sobre la base de métodos empíricos farmacológicos. Ciertas respuestas a la acetilcolina, como las provocadas por la excitación de fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como las provocadas en la placa motriz por activación de fibras motoras, eran imitadas por la nicotina y bloqueadas selectivamente por la tubocurarina. En cambio, las respuestas producidas por excitación de fibras posganglionares parasimpáticas eran imitadas por la muscarina y bloqueadas selectivamente por la atropina. A los receptores responsables del primer tipo de respuestas se los denominó nicotínicos y a los del segundo tipo, muscarínicos. Los estudios de fijación con radioligandos respaldaron la especificidad de dos sitios de fijación diferente, uno de carácter nicotínico y otro muscarínico. Esta diferenciación se acompañaba de respuestas celulares y mecanismos moleculares completamente distintos. La biología molecular, por último, confirmó la existencia de estos dos tipos de receptores, cuya estructura, naturaleza y funciones son enteramente diferentes. Los receptores nicotínicos forman parte de un canal iónico cuya abertura controlan, mientras que los muscarínicos están asociados a diversos tipos de proteínas G mediante las cuales activan sistemas efectores de diversa naturaleza.

2. Receptores nicotínicos

El receptor nicotínico pertenece a la familia de los canales iónicos receptor-dependientes (v. cap. 3, I, 2.1), de la que también forman parte otros neurotransmisores como el GABA, la glicina o el glutamato. Son los encargados de mediar la rápida transmisión sináptica tanto en el SNC como en el periférico (del orden de 1-10 mseg). La conjunción de estudios moleculares, electrofisiológicos y cristalográficos ha posibilitado conocer tanto la estructura primaria como la terciaria del receptor.

Considerando modelo el receptor nicotínico del órgano eléctrico del pez torpedo, donde fue descrito originariamente, la estructura primaria está formada por cuatro subunidades glucoproteicas de 55 kD, independientes (denominadas α, β, γ y δ), que se encuentran en una relación estequiométrica 2α, β, γ, δ que en estudios cristalográficos semeja un pentágono con un poro central (fig. 13-4).

El análisis de las secuencias de las subunidades ha sugerido, sobre la base de estudios de hidrofobicidad, que cada una está compuesta por un extremo hidrófilo N-terminal en el exterior, seguido por tres regiones hidrófobas (M_1, M_2, M_3) a partir del residuo 200, un bucle hidrófilo citoplásmico seguido de un cuarto (M_4) dominio hidrófobo, para finalizar en un segmento C-terminal en el exterior de la membrana. Resultados de estudios de afinidad y mutagénesis dirigida confirman el pa-

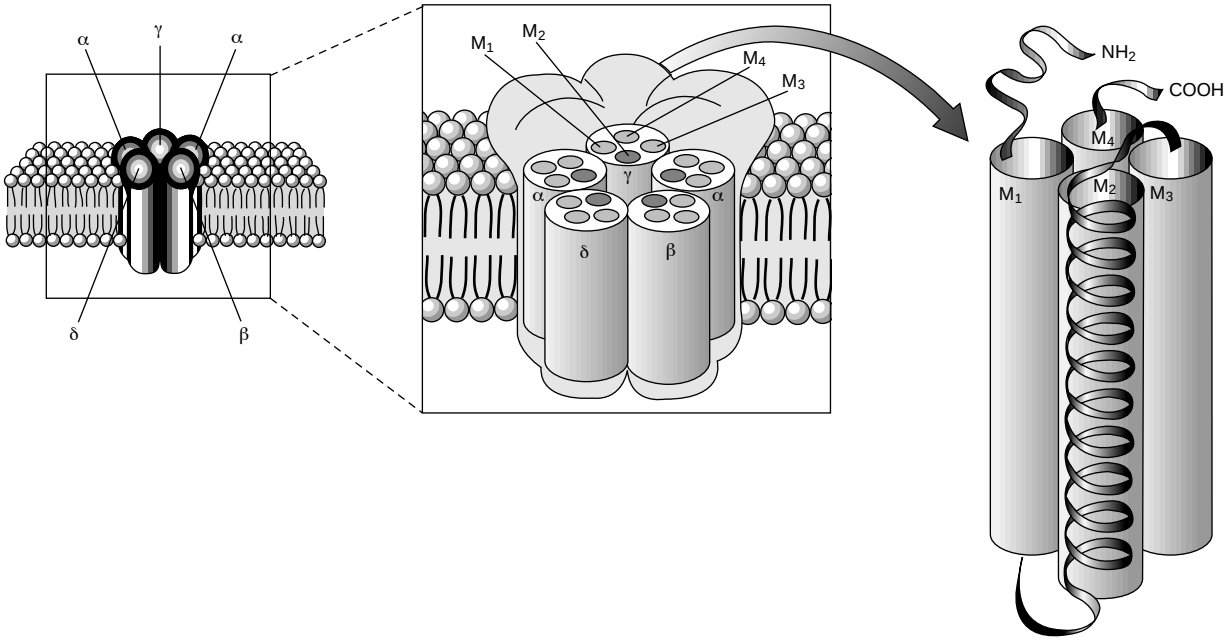


Fig. 13-4. Modelo de receptor nicotínico.

pel crítico del segmento hidrófobo M_2 de cada una de las subunidades en la conformación del canal, de modo que se propone que este dominio transmembrana de cada una de las subunidades está dirigido hacia el interior de la estructura pentamérica que adopta el receptor, conformando el canal propiamente dicho. Del mismo modo se ha podido establecer que las subunidades α son fundamentales para la fijación de agonistas y antagonistas competitivos (residuos Cys192-193) así como α-toxinas. Puesto que cada receptor presenta 2 subunidades α, se necesitan dos moléculas de acetilcolina para su activación, ejerciendo entre ellas un fenómeno de cooperación positiva, como han puesto de manifiesto estudios electrofisiológicos y de fijación de radioligandos. Otros dos residuos (Cys128 y Cys142) están presentes en posiciones homólogas en todas las subunidades nicotínicas y su mutación origina la abolición de la respuesta a la acetilcolina, por lo que igualmente deben desempeñar un papel importante en la estructura terciaria, que delimitaría la funcionalidad del receptor. En cambio, los antagonistas no competitivos bloquean la funcionalidad del canal uniéndose a residuos diferentes de los anteriores y se sitúan en el interior.

La activación del receptor nicotínico provoca la abertura del canal y el aumento de la permeabilidad iónica para cationes monovalentes y divalentes de diámetro inferior a 8 A; por esta razón, el Na^+ y el K^+ pasan con facilidad y, en menor grado, el Ca^{2+} y el Mg^{2+}. Así se provoca el potencial postsináptico excitador (EPSP). Esta respuesta es inmediata y de corta duración, de forma que un pulso de acetilcolina de 1 mseg de duración provoca en la placa motriz una respuesta que dura 10 mseg. Los receptores nicotínicos se encuentran en la membrana de la placa motriz, en la membrana de las células ganglionares simpáticas y parasimpáticas, y en muy diversas localizaciones del SNC. Los datos farmacológicos y las técnicas moleculares aplicadas a la farmacología han demostrado la existencia de, por lo menos, dos subtipos. El N_M o receptor nicotínico muscular se encuentra en la placa motriz, siendo sus antagonistas más específicos la tubocurarina y la α-bungarotoxina (v. cap. 17). El subtipo N_N o receptor nicotínico neuronal se encuentra en el SNC, en ganglios vegetativos y en células cromafines de la médula suprarrenal, siendo su antagonista más específico el trimetafán (v. cap. 17).

La clonación molecular de los receptores nicotínicos permite diferenciar dos subtipos de receptores y clasificar las subunidades que los componen en dos grandes subfamilias. La familia de las subunidades α toma su base en la homología con la subunidad α del receptor muscular (N_M); contiene los residuos Cys192 y Cys193, que, como se ha descrito, son los lugares de fijación de la acetilcolina. A este grupo pertenece la subunidad α_1 del subtipo muscular (N_M) y todo un conjunto de nuevas subunidades presentes en el subtipo de receptor neuronal N_N (α_2-α_9). La segunda familia está compuesta por las subunidades β (o no-α) que carecen de los residuos Cys192-193. Estaría formada por la subunidad β_1 del receptor muscular (N_M) y las subunidades β_2, β_3 y β_4 del receptor neuronal (N_N) que presentan escasa homología con el anterior. A esta familia pertenecen también las subunidades γ, δ y ε del receptor muscular (N_M), cuyos homólogos neuronales no han sido hallados. Los receptores musculares (N_M) presentan sólo ligeras variantes en la composición de sus subunidades (γ, δ y ε) según si el músculo es embrionario, adulto o está desnervado. En cambio, los receptores neuronales (N_N) presentan múltiples formas de coexpresión de sus subunidades, puestos de relieve por inmunocitoquímica y electrofisiología. El significado funcional de todas estas variantes de receptores nicotínicos neuronales (N_N) en el SNC es desconocido. De hecho, y con la excepción de las células de Renshaw de la médula espinal, no existen sinapsis nicotínicas rápidas en el SNC (a diferencia de su comportamiento en los ganglios o en la placa motriz), de modo que la acción de la acetilcolina al parecer está mediada más bien por la activación de los receptores muscarínicos. Se especula con la posibilidad de que los receptores nicotínicos neuronales (N_N) participen en los procesos de neurotransmisión excitadora, mediante una activación presináptica, incrementando la liberación de neurotransmisor, o que participen en el desarrollo sináptico, o en procesos de modulación temporal del propio receptor.

3. Receptores muscarínicos

3.1. Clasificación e identificación

Los receptores muscarínicos son elementos esenciales de la transmisión colinérgica de muchos procesos fisiológicos: transmisión interneuronal en el SNC, ganglios vegetativos y plexos nerviosos, contracción del músculo liso, génesis y conducción de estímulos cardíacos, y secreciones exocrina y endocrina. Aunque inicialmente se consideró que los receptores muscarínicos pertenecían a una sola especie, la diferente selectividad de algunos receptores en territorios específicos, mostrada frente al antagonista pirenzepina, inició un proceso de diferenciación de subtipos de receptores que culminó con el clonado al menos de cinco subtipos moleculares (fig. 13-5). Todos ellos presentan una estructura molecular enteramente diferente de la de los nicotínicos. Pertenecen a la gran familia de receptores de membrana que presentan siete dominios transmembranales, asociados a proteínas G (v. cap. 3, II).

Son proteínas glucosiladas, con tamaños moleculares que oscilan entre 51 y 66 kD, codificadas por secuencias de entre 460 (M_1) y 590 (M_3) aminoácidos. Su extremo aminoterminal está en el exterior y el carboxiloterminal en el interior citoplásmico, y tiene un gran tercer bucle intracitoplásmico que es el responsable del reconocimiento y activación de las proteínas G. Los determinantes de especificidad para la fijación del agonista estarían distribuidos en los diferentes segmentos transmembranales, presentando una perfecta conservación en todos los subtipos y conformando tridimensionalmente una rueda, donde estos residuos conservados se dispondrían hacia el interior, mientras que los no conservados se situarían hacia el exterior en contacto con la bicapa lipídica. De este modo los 30-47 residuos con potencialidad de formar enlaces por puentes de hidrógeno se situarían uno frente a otro en torno a un gran hueco central. Análogamente a lo que sucede con el receptor adrenérgico (v. cap. 15), los residuos implicados en la fijación del ligando podrían ser la Tyr529 y la Tyr533 del VII segmento transmembranal y la Tyr148 y ácido Asp147 del III.

El descubrimiento de más subtipos de los farmacológicamente previstos ha estimulado el estudio del papel funcional de cada uno de ellos. Sin embargo, a pesar de los notables avances conseguidos con técnicas moleculares, los resultados aportados por las técnicas farmacológicas están limitados por la ausencia de fármacos altamente selectivos para cada subtipo, por lo que la implicación funcional y características farmacológicas de algunos subtipos todavía permanecen oscuras.

Todos los subtipos de receptores muscarínicos se encuentran distribuidos en neuronas del SNC, repartidos de forma irregular, ubicados en zonas neuronales, dendritas y terminaciones axónicas tanto de neuronas colinérgicas como no colinérgicas. En las *neuronas ganglionares* del sistema vegetativo, incluidas las de los plexos mientéricos de la pared gástrica, se encuentran preferentemente receptores M_1. En los *tejidos periféricos,* los receptores M_2 predominan en el corazón (nodos sinoauricular y auriculoventricular, y músculo auricular) y, en mucho menor grado, en otras células musculares lisas. Los receptores M_3 se encuentran principalmente en células secretoras y en células musculares lisas. Los M_4 están presentes en las células endoteliales vasculares, en neuronas ganglionares, vasos deferentes y útero. La distribución de estos receptores en el SNC será analizada más adelante (v. cap. 24).

3.2. Consecuencias funcionales de la activación

A pesar de su obvia diversidad funcional, todos los subtipos de receptores muscarínicos ejercen sus efectos me-

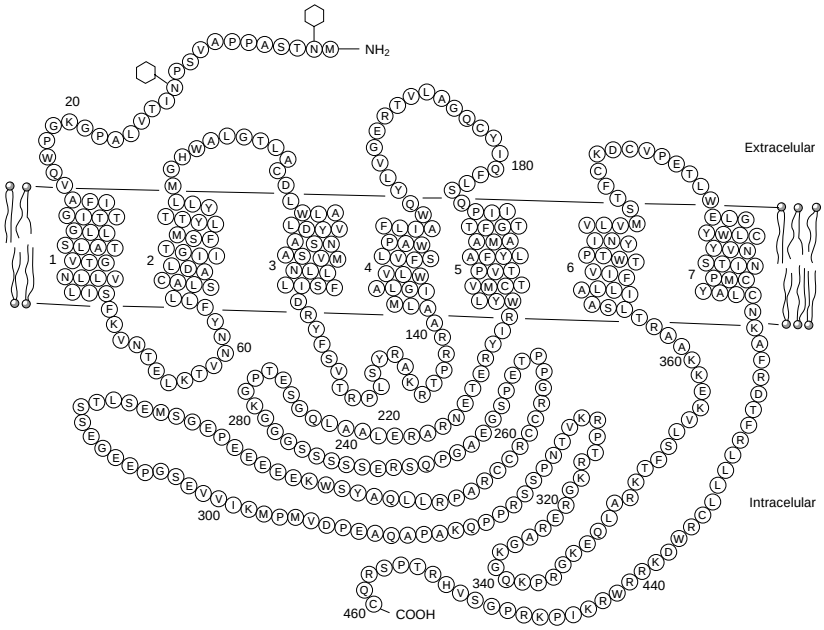


Fig. 13-5. Estructura de un receptor muscarínico M_2.

diante proteínas G. Dependiendo de la naturaleza de la proteína G, esta interacción activa el sistema de segundos mensajeros a través de tres vías fundamentales: inhibición de la enzima adenililciclasa, estimulación de la hidrólisis de fosfoinosítidos y regulación de la abertura de un canal iónico. De acuerdo con el sistema preferente de activación se ha clasificado a los receptores en dos grandes subgrupos: *a)* $M_1/M_3/M_5$ están acoplados a la estimulación de fosfolipasa C (PLC), operando por un grupo de proteínas G insensibles a la toxina *pertussis* (PTX) y *b)* M_2/M_4, que funcionan por la inhibición de la acetilcolina mediada por proteínas G sensibles a PTX. No obstante, son cada vez más evidentes las excepciones a esta generalización, por lo que es posible que la activación de un sistema u otro dependa de qué tipo de proteína G o isoforma de ésta está expresada en la célula en cuestión (fig. 13-6).

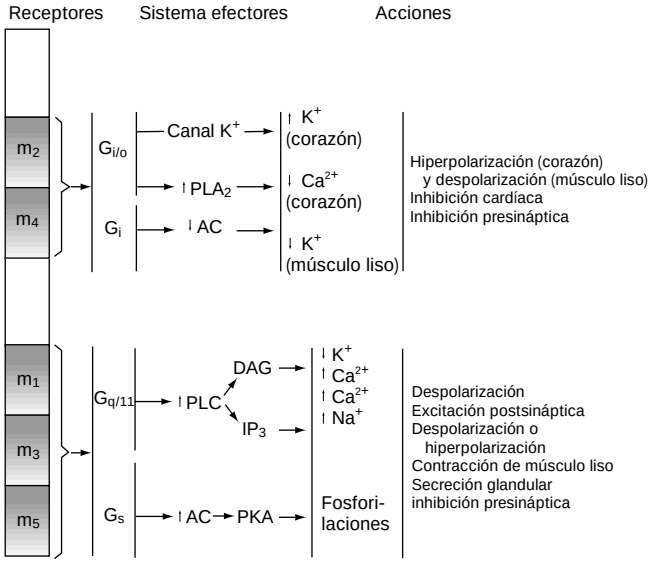


Fig. 13-6. Activación de receptores muscarínicos y sus consecuencias celulares y fisiológicas. AC: adenililciclasa; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositoltrifosfato; M_1-M_3: receptores muscarínicos farmacológicos; m_1-m_5: receptores muscarínicos moleculares; PLA_2: fosfolipasa A_2; PLC: fosfolipasa C. (Modificada de Goyal.)

Aunque inicialmente se consideró la activación de la subunidad α de la proteína G como la desencadenante de los procesos moleculares de respuesta, actualmente se acepta que las subunidades β y γ pueden producir igualmente la activación de PLC, adenililciclasa, de los canales de K^+ cardíacos e incluso de los canales Ca^{2+}-dependientes neuronales. No está definida con exactitud la asociación entre un determinado receptor muscarínico y una determinada proteína G, si bien al parecer existe cierta correlación. En las células de los *nodos cardíacos y del músculo cardíaco,* la estimulación de sus receptores M_2 produce hiperpolarización de la membrana y reducción de la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Entre los mecanismos responsables se distingue la acción de las $G_{i1\text{-}3}$ (v. tabla 3-1). Por una parte, es capaz de inhibir la activación de la adenililciclasa y los niveles de AMPc y, por consiguiente, reducir la activación de la proteín-cinasa A y la fosforilación activadora de los canales de Ca^{2+}. Así, disminuye la entrada de Ca^{2+} y la contracción cardíaca. Por otra parte, la $G_{i/o}$ activa directamente canales de K^+ mediante la subunidad β/γ (v. cap. 3, I, A, 3.2) y, al facilitar la conductancia de K^+, provoca su salida con la consiguiente hiperpolarización. No se debe descartar la posibilidad de que, además, active la fosfolipasa A_2, la cual, mediante derivados eicosanoides del ácido araquidónico, aumente la conductancia del K^+. En las *células musculares lisas,* donde predominan los receptores M_3, la activación muscarínica estimula principalmente proteínas $G_{q/11}$ que desencadenan la activación de la PLC, con la consiguiente producción de IP_3 e IP_4 (movilización de Ca^{2+}) y de diacilglicerol (activación de PKC). La consecuencia fundamental es la contracción muscular. Constituye una excepción, sin embargo, el músculo liso vascular porque intervienen mecanismos endoteliales vasodilatadores. La activación de receptores muscarínicos puede realizarse por *mecanismos indirectos,* es decir, facilitando la liberación de productos intermedios. Prototipo de esta acción es la que se origina en la pared arterial, donde la activación de receptores M_3 genera en el endotelio la producción del denominado factor relajador derivado de endotelio (EDRF), que se ha identificado como óxido nítrico (NO), el cual es formado a partir de aminoácidos como la arginina (v. cap. 20). El NO activa la guanililciclasa (v. caps. 3 y 20), que provoca relajación muscular.

En las *células exocrinas* predominan los receptores M_3, por lo que las consecuencias moleculares de su activación son idénticas a las recién descritas; la activación de procesos Ca^{2+}-dependientes promueve el mecanismo secretor. Lo mismo ocurre en las células β del páncreas. La secreción gástrica, sin embargo, difiere por cuanto depende principalmente de la activación colinérgica de neuronas ganglionares y en ellas predomina la acción activadora de los receptores M_1; de hecho, su antagonista más específico, la pirenzepina, se caracteriza por reducir la secreción gástrica (v. cap. 45).

La acción muscarínica en la *transmisión nerviosa* es muy importante, dada la abundancia de receptores en el SNC y en los ganglios vegetativos. Existen respuestas de carácter excitador, probablemente debidas a la activación de receptores M_1 y M_3, y de carácter inhibidor por activación de receptores M_2. Téngase presente que una misma neurona puede tener receptores de carácter excitador e inhibidor. Las respuestas *excitadoras* se deben a una reducción de la conductancia del K^+, reducción que se produce por tres mecanismos diferentes: *a)* cierre de los canales de K^+ «de fondo», responsable del potencial de membrana de reposo; *b)* cierre de un canal de potasio dependiente del voltaje, responsable de la denominada corriente M: su cierre provoca una despolarización lenta, una descarga y la facilitación de descargas repetidas, y *c)* antagonismo del canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}, responsable de la hiperpolarización pospotencial: este antagonismo acorta la fase de hiperpolarización y facilita la descarga repetida. Las respuestas *inhibidoras* se deben principalmente a la activación de canales de K^+ y producción de hiperpolarización. A lo anterior debe añadirse la existencia de receptores muscarínicos en las propias terminaciones presinápticas, tanto en las sinapsis neurona-neurona como en las terminaciones neurona-célula muscular. La activación de receptores M_2 y M_3 produce inhibición de la liberación de acetilcolina, mientras que la de M_1 provoca facilitación.

III. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN MUSCARÍNICA

Todavía no es posible realizar una clasificación que tenga en cuenta la afinidad por los distintos subtipos de receptores muscarínicos, a pesar de que existen serios intentos por conseguir fármacos agonistas que sean selectivos. En consecuencia, es preciso mantener la clasificación ordinaria:

a) De acción directa: activan directamente los receptores muscarínicos. Se distinguen los grupos siguientes:

α) Ésteres de la colina.
β) Alcaloides naturales y sus derivados sintéticos.
γ) Fármacos de síntesis.

b) De acción indirecta: son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, cuya acción se debe al incremento local de acetilcolina en la terminación colinérgica, por lo que activan receptores muscarínicos y nicotínicos.

A. FÁRMACOS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

1. Características químicas

Los *ésteres de la colina* son de dos grupos (fig. 13-7): *a)* ésteres de colina y ácido acético: la **acetilcolina** y la acetil-β-metilcolina o **metacolina** y *b)* ésteres de colina y ácido carbámico: carbamilcolina, o **carbacol,** y carbamil-β-metilcolina, o **betanecol.** La esterificación con ácido carbámico confiere a la molécula una alta resistencia a la hidrólisis por colinesterasas, por lo que su acción es mucho más prolongada que la de la acetilcolina. La metilación en posición β de la metacolina y del betanecol aumenta también la resistencia a la hidrólisis y reduce la potencia de activación de receptores nicotínicos, por lo que sus efectos se restringen más al espectro muscarínico.

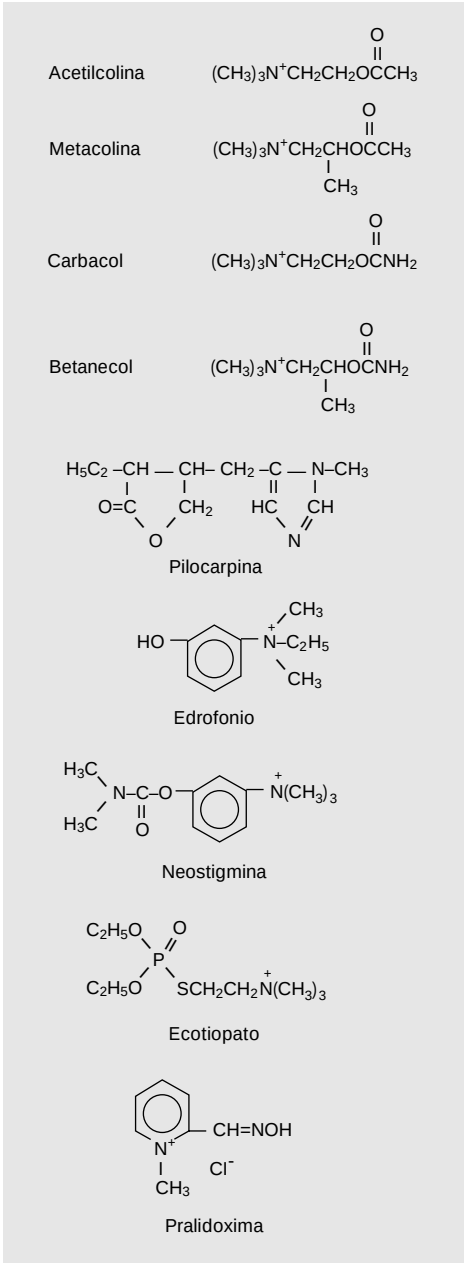


Fig. 13-7. Fármacos colinérgicos de acción directa e indirecta.

Los *alcaloides naturales* poseen un nitrógeno terciario o cuaternario. Tiene nitrógeno cuaternario la **muscarina** (obtenido de la *Amanita muscaria)* y nitrógeno terciario, la **pilocarpina** (de *Pilocarpus jaborandi),* la **arecolina** (de *Areca catechu)* y su derivado sintético, la **aceclidina**.

Entre los fármacos de síntesis se encuentran la **oxotremorina,** que por su poderosa acción en el SNC, sólo se usa con fines de investigación, y los más modernos y relativamente selectivos sobre receptores M_1: **McNA343, L689660** y **xanomelina** (tabla 13-1).

2. Acciones farmacológicas

Son la consecuencia de la activación de receptores colinérgicos, sean periféricos o centrales, y de su capacidad de activar los muscarínicos, los nicotínicos o ambos. A la vez que ejercen efectos directos, pueden desencadenar otros indirectos de carácter reflejo. En la tabla 13-2 se resumen y especifican los principales efectos de cada éster de la colina, la preponderancia relativa de sus acciones muscarínicas y nicotínicas, y su susceptibilidad a la colinesterasa. El carbacol activa todos los receptores muscarínicos, aunque se fija más fuertemente a los M_2 y M_3, y activa receptores nicotínicos. El betanecol es menos potente que el carbacol para fijarse a los M_2 y M_3, y no activa los nicotínicos.

2.1. Sistema cardiovascular

La acetilcolina produce vasodilatación generalizada a nivel arteriolar, reducción de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción y reducción de la fuerza de contracción cardíaca, en mayor grado sobre el músculo auricular que sobre el ventricular. En el territorio venoso, en cambio, puede producir constricción. Todos estos efectos son de carácter muscarínico, ya que son bloqueados por atropina; en su mayor parte se deben a la activación de receptores postsinápticos, pero en el corazón también pueden deberse a la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina en fibras adrenérgicas (inhibición heterorreceptora).

Por los mecanismos moleculares descritos anteriormente, la acetilcolina reduce la velocidad de despolarización de la fase 4 en el nodo SA, con lo que se retrasa

Tabla 13-1. Caracterización de receptores muscarínicos

Nomenclatura	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Agonista selectivo	McN-A-343 Pilocarpina AHR602 Xanomelina	Betanecol	L689660	McN-A-343	
Antagonista selectivo	Pirenzepina Telenzepina	Metroctamina AFDX116 Gallamina Himbacina AFDX384	4-DAMP HHSiD pFHHSiD	Tropicamida Himbacina Pirenzepina	AFDX250 AQRA741
Mecanismo efector	$G_{q/11}$ IP_3/DAG	$G_{i/o}$ ↓ AMPc/K^+↑	$G_{q/11}$ IP_3/DAG	$G_{i/o}$ ↓ AMPc	$G_{q/11}$ IP_3/DAG, NO
Gen					
Clasificación	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5
Humano	460 aa	466 aa	590 aa	479 aa	532 aa
Rata	460 aa	466 aa	589 aa	478 aa	531 aa

4-DAMP: 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina; HHSiD: Hexahidrosiladifenidol; pFHHSiD: p-fluorohexahidrosiladifenidol.
Ningún antagonista de los descritos tiene una potencia sobre un determinado receptor que sea diez veces superior a la que muestra por los otros subtipos. Los antagonistas clásicos N-metilescopolamina (NMS) y quinuclidinilbenzilato (QNB) presentan afinidades nanomolares por todos los subtipos; por lo tanto no son nada selectivos.

la llegada del potencial de membrana al valor umbral; en el músculo auricular acorta la duración del potencial de acción y el período refractario eficaz, y reduce la fuerza de contracción; en el nodo AV aumenta notablemente el período refractario, lo que es causa de los bloqueos de conducción; en el músculo ventricular la inervación colinérgica es escasa y dirigida principalmente al sistema de conducción, pero cuando el tono adrenérgico es alto, la acetilcolina provoca una clara reducción de la contractilidad porque interfiere en el sistema del AMPc y la subsiguiente fosforilación de proteínas intracelulares responsables de la contracción cardíaca.

La acción cardiovascular más sensible es la dilatación arteriolar (si el endotelio está intacto), por lo que dosis pequeñas de acetilcolina producen exclusivamente hipotensión y taquicardia refleja; dosis progresivamente mayores reducen la frecuencia cardíaca, provocan bloqueos de conducción y llegan a producir paro cardíaco. En general, la acción es breve a causa de la rápida hidrólisis por la ACE. Si hay bloqueo muscarínico, la acetilcolina a dosis grandes sólo puede ejercer su acción nicotínica, que se manifiesta en forma de activación ganglionar, estimulación de fibras posganglionares simpáticas y liberación de adrenalina en la médula suprarrenal, lo que ocasiona hipertensión arterial y taquicardia.

La vasodilatación de la acetilcolina se extiende prácticamente a todos los lechos vasculares, incluidos el coronario y el pulmonar, a pesar de que carecen de inervación colinérgica directa. Es consecuencia de la activación de los receptores M_3 de las células endoteliales, que promueve la liberación de NO y la consiguiente dilatación de las células musculares lisas adyacentes. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la regulación del flujo coronario son otros los factores que regulan de modo prioritario el flujo: la tensión local de oxígeno y factores metabólicos locales, como la adenosina.

Tabla 13-2. Acciones farmacológicas de los principales ésteres de colina

	Susceptibilidad a la ACE	Acciones farmacológicas				
		Cardiovasculares	Gastrointestinales	Vías urinarias	Pupila	Nicotínicas
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+
Carbacol	–	+	+++	+++	++	+++
Betanecol	–	–	+++	+++	++	–

2.2. *Aparato gastrointestinal*

Aumentan la actividad motora y secretora en todo el aparato (v. caps. 44 y 45). Activan en mayor grado las glándulas salivales y gástricas que las pancreáticas o las del intestino. El aumento de peristaltismo y la relajación de esfínteres producen una brusca aceleración del tránsito intestinal, con heces diarreicas y dolores cólicos.

2.3. *Tracto urinario*

El carbacol y el betanecol estimulan de forma selectiva el detrusor y relajan el trígono y el esfínter de la vejiga, al tiempo que incrementan la presión máxima de micción voluntaria, favoreciendo la micción.

2.4. *Tracto respiratorio*

La mayor densidad de receptores muscarínicos se encuentra en el músculo liso bronquial, en menor grado en los bronquiolos proximales y está ausente en los distales. Su activación produce broncoconstricción acusada, con signos de tiraje y ruidos respiratorios. Estimulan las células mucosas y serosas de las glándulas de la submucosa, incrementando la secreción de líquido, iones y glucoproteínas en la tráquea y los bronquios.

2.5. *Sistema ocular*

Cuando se administran en el saco conjuntival, contraen el músculo liso del esfínter del iris, provocando miosis, y el músculo ciliar, con lo que favorecen la acomodación. Ambos efectos contribuyen a facilitar el drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo la presión de líquido en la cámara anterior del ojo.

2.6. *Sistema nervioso central*

Como los ésteres de la colina atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, no estimulan los abundantes receptores muscarínicos en el SNC. Los alcaloides, como la pilocarpina y la oxotremorina, alcanzan el cerebro; sus acciones tienen carácter tóxico. La oxotremorina puede producir temblor, espasticidad y ataxia.

2.7. *Glándulas*

La secreción glandular es estimulada de forma general. Destaca la intensa sudoración producida por la pilocarpina, acción que requiere la presencia de fibras posganglionares colinérgicas.

3. Características farmacocinéticas

Los ésteres de la colina se absorben mal por vía oral y se hidrolizan en el propio tubo digestivo. La velocidad de hidrólisis depende de la resistencia a la ACE señalada en III, A. 1. Sin embargo, la absorción intestinal del betanecol y el carbacol es suficiente para producir efectos generales. Los alcaloides se absorben en el tubo digestivo, aunque la muscarina lo hace en menor grado que los demás. Por vía oral, todos ellos pueden provocar un cuadro tóxico de carácter colinérgico.

4. Reacciones adversas

La activación generalizada de los receptores muscarínicos en los diversos órganos y tejidos constituye la base de los abundantes efectos secundarios de estos fármacos. Pueden producir náuseas, vómitos, dolor subesternal, disnea por constricción bronquial, bloqueos de conducción intracardíaca, diaforesis, dolor epigástrico, retortijones, dificultad de acomodación ocular, cefalea, salivación, etc. Todos estos efectos son bloqueados por la atropina (0,5-1,0 mg por vía IM o IV).

La ingestión de setas *(Amanita muscaria* y el género *Inocybe)* produce un cuadro agudo de intoxicación colinérgica muscarínica, cuyos síntomas aparecen en 30-60 min, consistiendo en un cuadro de sialorrea, epífora, náusea, vómito, cefalalgia, trastornos visuales, cólicos, diarrea, brocospasmo, taquicardia, hipotensión y shock. El cuadro se controla con atropina, 1-2 mg IM cada 30 min. La intoxicación por *Amanita muscaria,* por su bajo contenido en muscarina, no produce efectos tóxicos muscarínicos importantes, sino que se deben a sustancias isoxazólicas de acción alucinógena, lo cual provoca irritabilidad, desasosiego, ataxia, alucinaciones y delirio; el tratamiento requiere benzodiazepinas y medidas complementarias de apoyo; la atropina puede agravar el delirio.

La forma más grave de intoxicación por hongos es la causada por la *Amanita phalloides,* originada por la acción de las amatoxinas (α y β-amanitina), un grupo de octapéptidos cíclicos que inhiben la función de la ARN-polimerasa II, inhibiendo así la síntesis de ARN mensajero. De este modo bloquean la síntesis proteica y causan la muerte celular a nivel gastrointestinal, en el hígado y el riñón; al cabo de varios días provocan insuficiencia renal y hepática.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se indican en el apartado III, C de este capítulo.

B. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

1. Características químicas

Se agrupan en tres clases:

a) Derivados carbámicos: son ésteres del ácido carbámico y alcoholes que poseen un nitrógeno terciario o cuaternario (fig. 13-7). Unos son de aplicación clínica: la **fisostigmina** o **eserina** es un alcaloide natural terciario de la *Physostigma venenosum,* cuya liposolubilidad le permite atravesar la barrera hematoencefálica; la **prostig-**

mina o **neostigmina,** la **piridostigmina,** el **demecario** y el **ambenonio.** Otras son de aplicación agrícola como insecticidas: **carbaryl** y **baygón** son muy liposolubles y penetran fácilmente en los insectos y en su SNC.

b) Alcoholes simples con nitrógeno cuaternario: **edrofonio.**

c) Compuestos organofosforados: poseen un radical O = P o S = P que, a diferencia de los anteriores compuestos, inactiva la ACE de forma irreversible por fosforilación. En su mayoría son muy liposolubles, de donde deriva su principal toxicidad. Unos tienen utilidad clínica en aplicación tópica conjuntival: **ecotiopato, isoflurofato** (diisopropilfluorofosfato, Dyflos o DFP); otros se emplean como insecticidas, pero son muy tóxicos: el **paratión y paraoxón** (miritacol) son tiofosfatos que se activan en el organismo al transformarse en derivados fosfato. Otros muchos se emplean con fines homicidas («gases de guerra»).

d) Otros: estructuras químicas muy variadas poseen actividad anticolinesterásica; entre ellas cabe señalar el radical acridina, del que deriva la **tetrahidroamino-acridina** (THA, tacrina), y el radical piperidínico al que pertenece el **donepezilo**.

2. Mecanismo general de acción

Como se ha explicado (v. I, 3), la acetilcolina es hidrolizada rápidamente por la ACE (80-150 μseg) mediante un proceso sucesivo de acetilación de la enzima, separación de la colina y separación del grupo acetilo. Por definición, los inhibidores de la ACE interfieren en este proceso al interactuar con la enzima e inactivarla, pero lo consiguen por mecanismos algo diferentes. De la intensidad con que se fijan a la enzima y de la rapidez con que revierte espontáneamente dicha fijación dependen la intensidad y la duración de la acción anticolinesterásica.

a) El edrofonio se fija al sitio aniónico de la enzima mediante su nitrógeno cuaternario y lábilmente al Nimidazólico, presente en el sitio esterásico; pero esta fijación es rápidamente reversible porque no intervienen enlaces covalentes; su duración es de 2-10 min.

b) La fisostigmina, la neostigmina y otros carbamatos se fijan en el sitio aniónico y esterásico de forma similar a como lo hace la acetilcolina, pero la enzima es carbamilada en lugar de acetilada. El enlace covalente de la enzima carbamilada es mucho más resistente a la hidrólisis que la acetilada, por lo que tarda más tiempo en regenerarse: de 30 min a 6 horas.

c) Organofosforados se fijan al sitio esterásico formando un enlace covalente entre el fósforo y la enzima, de extraordinaria estabilidad y difícilmente hidrolizable. La inactivación dura cientos de horas. En las primeras horas, la hidrólisis es inducible por compuestos del tipo de las oximas (v. más adelante), pero pasadas algunas horas la unión se hace irreversible y la recuperación de la actividad anticolinesterásica ha de esperar a que se sinteticen nuevas moléculas de enzima.

3. Acciones farmacológicas

Derivan de la propiedad fundamental de inhibir la inactivación de la acetilcolina en los sitios donde ésta se libere fisiológicamente, tanto en el SNC como en las terminaciones nerviosas periféricas, somáticas o vegetativas, pudiendo, por lo tanto, producir los siguientes efectos: *a)* estimulación de los receptores muscarínicos en los órganos efectores vegetativos; *b)* estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios vegetativos y de la musculatura esquelética por activación nicotínica; *c)* estimulación con depresión posterior ocasional, de receptores colinérgicos centrales. Su acción, por lo tanto, es de carácter colinérgico, pero resulta afectada por algunos factores: *a)* la capacidad de los compuestos para atravesar membranas: fisostigmina y organofosforados no poseen N cuaternario, por lo que se absorben con facilidad, atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos en el SNC, mientras que la neostigmina y el edrofonio no lo hacen y *b)* la capacidad de activar directamente receptores nicotínicos, tanto en ganglios como en órganos efectores (p. ej., placa motriz del músculo esquelético).

Lógicamente, la atropina bloqueará las acciones de estos compuestos sobre las células efectoras inervadas por el vegetativo, así como en las regiones corticales y subcorticales del SNC donde predominan los receptores muscarínicos. De igual modo bloqueará alguna de las acciones excitadoras en ganglios vegetativos, puesto que ahí participan tanto los receptores muscarínicos como los nicotínicos en la transmisión ganglionar (v. cap. 17).

3.1. Placa motriz

A concentraciones bajas o moderadas aumentan y prolongan las acciones de la acetilcolina liberada en las terminaciones motoras, de donde se deriva un aumento en la fuerza de la contracción. Este efecto es particularmente apreciable en los casos en que la transmisión nerviosa es inadecuada porque se halla interferida la unión de la acetilcolina al receptor por la existencia de una sustancia antagonista (p. ej., curare; v. cap. 17) o porque existen anticuerpos que bloquean los receptores nicotínicos (miastenia grave). A concentraciones mayores pueden producir fasciculaciones musculares. Pueden activar antidrómicamente la motoneurona y ampliar la acción a toda la unidad motora, aumentando así la extensión y la intensidad de las fasciculaciones. La neostigmina, además, activa directamente los receptores nicotínicos, por lo que a veces resulta más eficaz en el tratamiento de la miastenia grave.

El exceso de acumulación de acetilcolina por inhibición mantenida llega a provocar despolarización permanente y bloqueo neuromuscular de tipo despolarizante (v. cap. 17) con parálisis muscular.

3.2. Ojo

Aplicados tópicamente sobre la conjuntiva provocan hiperemia conjuntival, miosis, contracción del músculo

ciliar de lo que resulta un bloqueo de la acomodación con la consiguiente dificultad para enfocar en visión cercana. Si la presión intraocular está elevada, suele disminuir como resultado de la facilitación del flujo de salida del humor acuoso.

3.3. Aparato digestivo y genitourinario

Estimulan el tono y el peristaltismo a todos los niveles: tercio inferior del esófago, estómago, intestino delgado y grueso. Incrementan la secreción gástrica, efecto que disminuye tras vagotomía bilateral. Estas acciones son utilizadas en caso de íleo paralítico, pero pueden llegar a producir cuadros diarreicos y dolores de tipo cólico. En el tracto urinario aumentan el peristaltismo de los uréteres y estimulan la contracción del detrusor, facilitando la micción en casos de atonía vesical.

3.4. Sistema cardiovascular

A dosis pequeñas el efecto predominante es sobre el corazón: bradicardia moderada, reducción de la contractilidad auricular y muy pequeña de la ventricular, que puede deberse a la disminución de la actividad simpática, como consecuencia de un aumento en la modulación inhibidora colinérgica sobre la terminación adrenérgica. A dosis altas, la acción cardíaca es más intensa, con fuerte reducción del gasto cardíaco e hipotensión arterial por vasodilatación.

3.5. Sistema nervioso central

Sólo actúan los que penetran la barrera hematoencefálica (fisostigmina, THA, donepezilo y organofosforados). Dosis pequeñas provocan desincronización del electroencefalograma, activación generalizada y aumento de la situación de vigilia. Esta estimulación ha sido aprovechada en terapéutica para incrementar la actividad colinérgica cuando está disminuida patológicamente por pérdida de neuronas colinérgicas (enfermedad de Alzheimer) o cuando se intenta incrementar funcionalmente los sistemas colinérgicos (p. ej., ciertos casos de amnesia). Dosis elevadas provocan estimulación central generalizada, tóxica, que termina en parálisis de los centros bulbares.

3.6. Órganos diversos

Aumentan el tono de los bronquiolos y estimulan la secreción traqueobronquial. Asimismo estimulan la secreción de las glándulas sudoríparas, lacrimales, salivales y acinopancreáticas. En los ganglios vegetativos, a dosis pequeñas facilitan la transmisión tanto simpática como parasimpática, mientras que a dosis altas la bloquean como consecuencia de la despolarización permanente de carácter nicotínico.

4. Características farmacocinéticas

El edrofonio y los carbamatos cuaternarios neostigmina y piridostigmina son poco liposolubles. Por eso, su biodisponibilidad por vía oral es baja e irregular (10-30 % para la piridostigmina) y no atraviesan la barrera hematoencefálica. Existe además una pobre correlación entre las dosis y los niveles plasmáticos alcanzados, de forma que para una misma dosis la concentración plasmática varía entre 4 y 7 veces. La dosis por vía parenteral será, lógicamente, mucho menor que por vía oral. La fisostigmina, en cambio, por ser un carbamato terciario, se absorbe bien en la mucosa conjuntival y pasa la barrera hematoencefálica. Destaca la variación en el comienzo de acción y en la duración del efecto (tabla 13-3): el edrofonio actúa con gran rapidez, pero durante muy poco tiempo, mientras que la piridostigmina actúa durante más tiempo (3-6 horas), una de las razones por las que suele ser preferida por los pacientes con miastenia grave en tratamientos crónicos.

Los carbamatos usados como insecticidas se absorben mal a través de la piel, son relativamente estables en solución acuosa y se metabolizan por esterasas inespecíficas y por la colinesterasa. La semivida biológica depende principalmente de la estabilidad del complejo inhibidor-enzima.

Los organofosforados se absorben muy bien por todas las vías, incluida la piel. Son relativamente menos estables que los carbamatos cuando se disuelven en agua y tienen una semivida en el ambiente inferior a la de otros insecticidas halogenados como el DDT. El ecotiopato es una excepción: es polar y muy estable en solución acuosa, por lo que su acción oftálmica por vía conjuntival dura muchas horas. La penetrabilidad de estos compuestos los hace muy peligrosos y tóxicos; llegan al SNC, donde ejercen acciones muy tóxicas.

La hidrólisis de los organofosforados en el organismo se debe a la acción de las esterasas A o paraoxonasas, enzimas no relacionadas estructuralmente con las colinesterasas que no forman productos intermedios estables con los organofosforados. Estos productos inhiben además con carácter irreversible a las carboxilesterasas plasmáticas y hepáticas, por lo que es posible la intoxicación sinérgica por exposición a dos insecticidas organofosforados.

La THA y el donepezilo se absorben relativamente bien por vía oral y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que es posible administrarlos por vía oral para incrementar la actividad colinérgica en el SNC.

5. Reacciones adversas

5.1. Descripción de las reacciones e intoxicación

Las más frecuentes a dosis terapéuticas consisten en una extensión de los efectos colinérgicos en los diversos órganos. Aparecen con mayor frecuencia en el tratamiento de la miastenia *gravis* cuando se aumentan las dosis con rapidez o se quiere conseguir una plena recupe-

ración de la fuerza muscular; esto origina una crisis colinérgica con fasciculaciones musculares, palidez, sudoración, miosis, salivación, constricción bronquial, vómitos y diarrea, y debilidad muscular hasta el punto de que puede parecer una crisis miasténica (v. más adelante). Entonces es preciso suspender la dosificación y dar atropina.

La intoxicación grave con anticolinesterásicos compromete seriamente la transmisión en la placa motriz y provoca signos de activación de receptores muscarínicos y nicotínicos en los diversos órganos, en los ganglios y en el SNC.

En casos de intoxicación aguda por exposición a vapores, aerosoles o inhalación de estos agentes, los primeros efectos adversos que aparecen son los oculares y respiratorios. Entre los primeros están la intensa miosis, dolor ocular, congestión conjuntival, reducción de la visión, espasmo ciliar y dolor de las cejas. Aparecen rinorrea, hiperemia de vías respiratorias altas, opresión del tórax, sibilancias y roncus por broncoconstricción y secreciones bronquiales. Si la intoxicación es por ingestión oral, los síntomas son gastrointestinales con náuseas, vómitos, anorexia, cólicos y diarrea. Por vía percutánea, las primeras manifestaciones suelen ser sudoración local y fasciculaciones de áreas próximas. Los efectos muscarínicos ocasionan sialorrea, defecación y micción involuntarias, sudoración, epífora, erección del pene, bradicardia e hipotensión. La acción nicotínica provoca fasciculaciones involuntarias y dispersas, sensación de fatiga, debilidad y, por último, parálisis que llega a afectar los músculos respiratorios. En el SNC provocan confusión, ataxia, farfulleo, pérdida de reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsión generalizada, coma y parálisis respiratoria bulbar.

Los organofosforados pueden provocar intoxicación crónica en forma de una polineuropatía tardía con degeneración distal o desmielinización de algunos axones sensoriales y motores en nervios periféricos y en la médula espinal. Clínicamente se manifiesta como neuropatía motora con parálisis flácida y debilidad muscular. Se desconoce su etiología, pues no guarda relación con la inhibición de las ACE.

5.2. Tratamiento de la intoxicación y reactivación de la enzima

Los efectos derivados de la hiperactivación de receptores muscarínicos son bien controlados con atropina, tanto los de localización periférica como central. Las dosis han de ser elevadas, pudiendo controlar su actividad mediante el grado de dilatación pupilar. La dosis inicial es de 2-4 mg IV o IM, seguida de 2 mg cada 5-10 min hasta que desaparecen los síntomas muscarínicos o aparecen signos de intoxicación atropínica, pero en el primer día pueden ser necesarios hasta 200 mg.

La atropina, sin embargo, es inútil para la parálisis de la musculatura esquelética y para los efectos derivados de la hiperactividad nicotínica, tanto periférica como central. Además, cuando la intoxicación se debe a organofosforados que impiden la regeneración espontánea de la ACE, es necesario reactivar la enzima forzando el desplazamiento y la separación del compuesto. Esto se consigue con las **oximas,** cuyos representantes son la **pralidoxima** (fig. 13-8), la **obidoxima** y la **diacetilmonoxima.** Poseen un grupo oxima (= NOH) que tiene gran afinidad por el átomo de fósforo, consiguiendo la hidrólisis de la enzima fosforilada y la recuperación de la enzima. Pero si el organofosforado ha actuado demasiado tiempo, la fosforilación es irreversible y resiste la acción de la oxima; ello explica que sólo sea eficaz el empleo de las oximas en las primeras 12 horas de la intoxicación. Las oximas no antagonizan la intoxicación por inhibidores carbamilesterásicos, más rápidamente hidrolizables.

La pralidoxima no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su acción regenerante se limita a los receptores nicotínicos de la placa motriz y no a la acción tóxica en el SNC. Esto obliga a utilizar elevadas dosis de atropina que bloqueen los receptores muscarínicos centrales y periféricos. La pralidoxima se emplea en infusión IV, 1-2 g en 15-30 min. La dosis de atropina varía según el grado de intoxicación; su presencia y actividad son adecuadas si se consigue un buen grado de dilatación pupilar.

La obidoxima es más potente y consigue un grado mayor de reactivación de la ACE; se emplea a la dosis de 3-6 mg/kg, en inyección IV durante 5-10 min. La diacetilmonoxima penetra la barrera hematoencefálica y reactiva la enzima en el SNC; la dosis es de 1 g IV (200 mg/min). Junto a ello son necesarias las medidas de

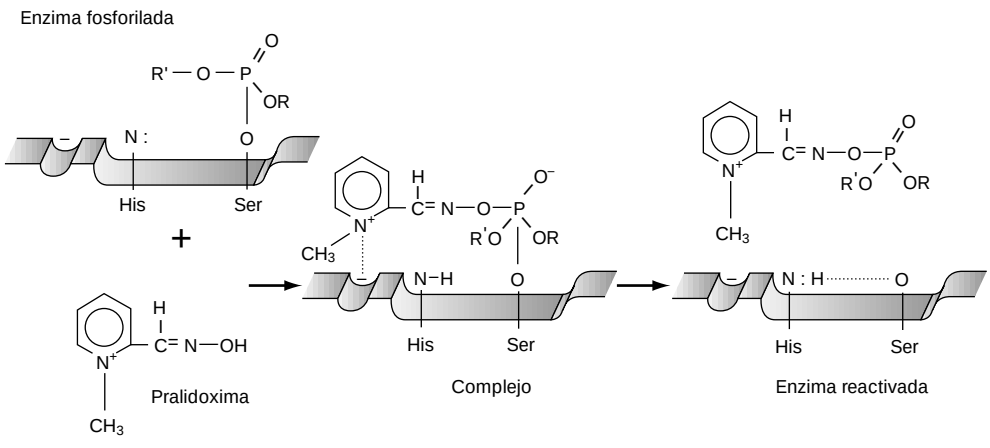


Fig. 13-8. Reactivación de la acetilcolinesterasa fosforilada, mediante la acción de una oxima.

apoyo: lavado de piel y mucosas, lavado gástrico, mantenimiento de vías respiratorias libres, mediante aspiración bronquial, respiración artificial, oxígeno, tratamiento de las convulsiones o del choque, si los hubiere.

C. APLICACIONES CLÍNICAS

a) En la *parálisis motriz* postanestésica provocada por fármacos antidespolarizantes (curare; v. cap. 17) se emplean anticolinesterásicos: neostigmina (1-3 mg IV) o edrofonio (0,5 mg/kg, IV, repitiéndolo según se considere necesario); suele asociarse un agente antimuscarínico para antagonizar los efectos colinérgicos vegetativos.

b) En la *miastenia grave,* enfermedad neuromuscular que se caracteriza fundamentalmente por debilidad y marcada fatiga del músculo estriado. Se piensa que tiene un sustrato inmunitario puesto que el 90 % de los pacientes tiene en el suero anticuerpos contra el receptor colinérgico nicotínico de la placa motriz; en el otro 10 % parece que hay un sustrato más congénito que inmunitario. Los autoanticuerpos ocupan los receptores nicotínicos, por lo que la enfermedad se asemeja a una parálisis por curare (v. cap. 17) que es vencible con anticolinesterásicos. La utilización de estos fármacos, sin embargo, no siempre está indicada, debiéndose recurrir a otras medidas, entre las que predominan la timectomía y la utilización de glucocorticoides. No se debe pretender que los anticolinesterásicos restauren la fuerza muscular de manera completa; se debe llegar al 80 % como máximo.

El edrofonio, de acción corta, se utiliza sólo para establecer el diagnóstico, pues la recuperación de la fuerza muscular es inmediata, y para resolver la duda entre una crisis miasténica y una crisis colinérgica ya que resolverá la primera y agravará fugazmente la segunda. Se administra a la dosis de 2 mg, IV; si no hay respuesta en 30 seg, se administra otra dosis de 3 mg y, si tampoco la hay, una tercera de 5 mg.

El tratamiento de la enfermedad se lleva a cabo con neostigmina, piridostigmina o ambenonio. La acción de la neostigmina es más corta (tabla 13-3), pero a veces más intensa, por lo que se la prefiere en el momento del despertar. La piridostigmina tiene una acción más prolongada; por esa razón y porque produce menos efectos secundarios del tipo de la sialorrea, dolor abdominal o diarrea, con frecuencia es preferida por los pacientes. La administración de piridostigmina se inicia con una dosis de 30-60 mg cada 4-8 horas, que se va ajustando hasta alcanzar una dosis que oscila ampliamente de un enfermo a otro: entre 30 y 180 mg cada 3-6 horas. La neostigmina se inicia a la dosis de 7,5-15 mg por vía oral, 4 veces al día, y se aumenta paulatinamente hasta alcanzar 120-180 mg/día; los intervalos entre dosis son muy variables, pero en general oscilan entre 2 y 4 horas. Por vía parenteral y en emergencias las dosis son menores (tabla 13-3). Si aparecen signos de hiperactividad muscarínica, es preciso utilizar atropina, que no interfiere en la acción nicotínica.

c) En el *íleo paralítico, distensión abdominal postoperatoria, atonía* y *retención gástrica,* siempre que no exista obstrucción mecánica; se emplea el éster de colina betanecol (v. cap. 44). Pueden administrarse 10-25 mg por vía oral, 3-4 veces al día antes de las comidas. Cuando la retención es completa, se requiere la vía subcutánea porque el fármaco no se absorbe adecuadamente en el estómago. Igualmente puede ser útil en el íleo adinámico causado por tóxicos y en casos de megacolon congénito. La neostigmina también es eficaz en caso de íleo, a la dosis de 0,5-1 mg sc, o 15 mg por vía oral (v. cap. 44). En el *reflujo gastroesofágico* y en la *gastroparesia* puede ser de segunda elección si los procinéticos cisaprida o metoclopramida fracasan o no están indicados (v. cap. 44).

d) En la *atonía vesical, retención urinaria postoperatoria* o *posparto,* en algunos casos de *vejiga hipotónica,* de origen miógeno o neurógeno, que cursan con retención urinaria y vaciamiento insuficiente de la vejiga, también se emplea el betanecol cuando no hay obstrucción orgánica. En la retención aguda se inyectan 2,5 mg SC, que pueden repetirse 30 min después si es necesario. El betanecol intensifica las contracciones del detrusor después de una lesión raquídea, cuando está intacto el reflejo vesical, habiéndose observado algún beneficio en la parálisis sensorial o motora parcial de la vejiga. La neostigmina es también útil a las dosis antes señaladas.

e) Glaucoma. En el ataque agudo de glaucoma de ángulo estrecho se trata de reducir urgentemente la presión intraocular, mediante reducción de la secreción de humor acuoso con acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica; v. cap. 47) y manitol, y de facilitar el drenaje provocando miosis con pilocarpina (2-4 %) cada 15 min

Tabla 13-3. Utilización de anticolinesterásicos en la miastenia grave

	Vía	Comienzo de la acción	Duración de la acción	Utilización clínica
Edrofonio	IV	30-60 seg	2-4 min	Como diagnóstico: 2 mg seguidos de 8 mg a los 30 seg
Piridostigmina	Oral	10-30 min	3-6 horas	300-1.200 mg/día, en 3-4 dosis
Neostigmina	Oral	10-20 min	3-4 horas	120-180 mg/día, en 3-6 dosis
	Parenteral		2 horas	0,5-2 mg = 30 mg por vía oral; en crisis
Ambenonio	Oral	20-30 min	4 horas	15-100 mg/día, en 3-4 dosis

Equivalencias: oral: 15 mg de neostigmina = 60 mg de piridostigmina = 25 mg de ambenonio. Parenteral: 1 mg de piridostigmina = 0,5 mg de neostigmina.

durante 1 hora y después cada 2-3 horas. A la larga, el tratamiento es quirúrgico.

En el glaucoma de ángulo ancho y el glaucoma secundario se pueden emplear agonistas de acción directa (pilocarpina al 1-4 %, carbacol al 3 %, aceclidina al 0,5-4 %), anticolinesterásicos de acción corta (fisostigmina al 0,25-0,5 %) o de acción prolongada (demecario al 0,125-0,25 %, ecotiopato al 0,03-0,25 % e isoflurofato al 0,025 %), y fármacos β-bloqueantes en aplicación local (timolol y betaxolol; cap.16) que reducen la producción de humor acuoso. Aunque los anticolinesterásicos de acción prolongada tienen la ventaja de que han de administrarse menos veces, presentan el inconveniente de poder producir, con el tiempo, opacidades de la córnea.

f) Intoxicación por antimuscarínicos. Fármacos de muy variados grupos terapéuticos se caracterizan por compartir la acción antimuscarínica: atropina y derivados, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y ciertos antipsicóticos, a dosis altas, pueden producir intoxicación atropínica con signos periféricos y centrales. Por ello, el fármaco más adecuado para controlar la intoxicación es la fisostigmina, ya que llega también al SNC: 0,5-2 mg repetidos a intervalos de 5-10 min según necesidad.

g) Taquicardias supraventriculares. En ocasiones se puede utilizar edrofonio para ciertas taquicardias auriculares, en especial la paroxística, con el fin de incrementar la acción inhibidora colinérgica sobre la conducción auriculoventricular; 5-10 mg en inyección IV durante 30 seg.

h) Enfermedad de Alzheimer. Dentro de la degeneración de diversos sistemas neuronales en el SNC, hay pérdida de neuronas colinérgicas (v. cap. 34). De todos los fármacos colinérgicos de acción directa e indirecta, se utilizan la *tacrina* y el donepezilo como anticolinesterásicos con acciones complementarias que se analizan en el capítulo 34.

BIBLIOGRAFÍA

Albuquerque BX et al. Neuronal nicotinic receptors: function, modulation and structure. *Semin Neurosci* 1995; 7: 91-103.

Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 73-94.

Bajallieh SM, Scheller RH. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J Biol Chem* 1995; 270: 1971-1975.

Bardin PG et al. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1433-1441.

Bark IC, Wilson MC. Regulated vesicular fusion in neurons: snapping together the details. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4621-4624.

Bertrand D, Changeaux JP. Nicotinic receptor: an allosteric protein specialized for intercellular communication. *Semin Neurosci* 1995; 7: 75-91.

Burns ME, Augustine GJ. Synaptic structure and function: dynamic organization yields architectural precision. *Cell* 1995; 83: 187-195.

Calakos N, Scheller RH. Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. *Physiol Rev* 1996; 76: 1-29.

Carroll FI et al. Development of imaging agents for the dopamine transporter. *Med Res Rev* 1995; 15: 419-444.

Caufield MP. Muscarinic receptors: characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 1993; 58: 319-379.

Cutler NR, Sramek JJ. Muscarinic M(1)-receptor agonists: potential in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1995; 3: 467-475.

Dawson RM. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J Appl Toxicol* 1994; 14: 317-331.

De Camilli P, Takei K. Molecular mechanisms in synaptic vesicle endocytosis and recycling. *Neuron* 1996; 16: 481-486.

Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810.

Duclert A. Changeux JP. Acetylcholine receptor gene expression at the developing neuromuscular junction. *Physiol Rev* 1995; 75: 339-368.

Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78: 59-67.

Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. *FASEB J* 1996; 9: 619-625.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland: Sinauer Associates, 1997.

Galzi JL, Changeux JP. Neuronal nicotinic receptors: molecular organization and regulations. *Neuropharmacology* 1995, 34: 563-582.

Hulme EC et al. Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 633-673.

Koelle GB. Pharmacology of organophosphates. *J Appl Toxicol* 1994; 14: 105-109.

Lena C, Changeux JP. Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16: 181-186.

Massoulie J et al. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Prog Neurobiol* 1993; 41: 31-91.

Matthews G. Neurotransmitter release. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 219-235.

Millard CB, Broomfield CA. Anticholinesterases: medical applications of neurochemical principles. *J Neurochem* 1995; 64: 1909-1918.

Moriearty PL. Transdermal delivery of cholinesterase inhibitors: rationale and therapeutic potential. *CNS Drugs* 1995; 4: 323-429.

Nuoffer C, Balch WE. GTPases: multifunctional molecular switches regulating vesicular traffic. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 949-991.

Riedel WJ, Van Praag HL. Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs* 1995; 3: 245-252.

Sargent PB. The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 403-443.

Schiavo G et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992; 359: 832-835.

Schuldiner S. Molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J Neurochem* 1994; 62: 2067-2078.

Sudhoff TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1995; 375: 645-653.

Taylor P, Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34: 281-321.

Usdin TB et al. Molecular biology of the vesicular ACh transporter. *Trends Neurosci* 1995; 18: 218-224.

Valtorta F, Arslan G. The pharmacology of botulinum toxin. *Pharmacol Res* 1993; 27: 33-44.

Wess J. Molecular basis of muscarinic acetylcholine receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 308-313.

Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* 1995; 49: 143-155.

Wu DH, Hersch LB. Choline acethyltransferase: celebrating its fiftieth year. *J Neurochem* 1994; 62: 1653-1663.

14

Fármacos antagonistas muscarínicos

J. Flórez y *A. M. González*

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Concepto y mecanismo de acción

Los fármacos antagonistas muscarínicos son sustancias que inhiben de forma preferente y competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos, tanto en células que normalmente reciben inervación colinérgica como en las que no la reciben, pero poseen dicho tipo de receptores. Por esta razón, comúnmente reciben el nombre de fármacos antimuscarínicos. A dosis muy elevadas pueden llegar a bloquear también receptores nicotínicos. Incluso, algunos análogos que poseen un amonio cuaternario pueden incrementar su afinidad por los receptores nicotínicos y bloquearlos a concentraciones próximas a las que bloquean los receptores muscarínicos. Por último, existen fármacos que bloquean otros tipos de receptores (p. ej., histamínicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos) y también pueden bloquear receptores muscarínicos, como se apreciará en otros capítulos.

Los receptores muscarínicos localizados en los diversos territorios muestran diferente sensibilidad a la acción bloqueante de un inhibidor. Tomando como prototipo a la atropina, que muestra similar afinidad por todos los subtipos de receptores muscarínicos, el orden de sensibilidad decreciente de los órganos en un animal entero es: glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas; músculo liso vascular y sistema de excitoconducción del corazón; tubo digestivo y tracto urinario, y glándulas de secreción gástrica y receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. Esto puede deberse a factores farmacocinéticos, que condicionan una penetración y una distribución desiguales de la atropina en los diversos órganos, o bien al grado de predominio del tono parasimpático fisiológico, como determinante de una función específica, y a la participación de reflejos endógenos.

Asimismo, la identificación de subtipos de receptores (descritos en el capítulo anterior) se asocia al diseño de moléculas farmacológicas que muestran afinidades preferenciales por uno u otro subtipo, lo que repercutirá en una selectividad de bloqueo y, potencialmente, en una selectividad del efecto farmacológico y de la finalidad terapéutica con que se utilice (tabla 14-1).

2. Clasificación y características químicas

La **atropina** y la **escopolamina** son los fármacos antimuscarínicos mejor conocidos. Ambas son alcaloides naturales, ésteres del ácido trópico y de una base nitrogenada terciaria (fig. 14-1): la tropina en el caso de la atropina o *dl*-hiosciamina (se encuentra en las plantas *Atropa belladonna* y *Datura stramorium*), *y* la escopina en el caso de la escopolamina o *l*-hioscina (se encuentra en *Hyoscyamus niger*).

De estos alcaloides se derivan otros semisintéticos: *a)* la **homatropina** es el éster de la tropina y el ácido mandélico; *b)* los derivados cuaternarios **bromuro de metes-**

Tabla 14-1. Potencia de los principales antagonistas, expresada como pK_d, determinada en líneas celulares

Subtipo	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Escopolamina	9,7	9,2	9,6	9,2	9,3
(–)Atropina	9,5	9,1	9,4	9,3	9,6
Pirenzepina	7,9-8,2	6,7	6,7-7,1	7,7-8,1	6,2-7,1
AFDX116	6,4-6,7	7,1-7,2	5,9	6,6	6,6
Metroctamina	7,1-7,6	7,8-8,3	6,3-6,9	7,4	6,9-7,2
4-DAMP	8,9-9,2	8-8,4	8,9-9,3	8,9	9
Himbacina	7-7,2	8-8,3	6,9-7,4	8-8,5	6,3
p-FHHSiD	7,2-7,5	6-6,9	7,8-7,9	7,5	7
AFDX384	7,3-7,5	8,2-9	7,2-7,8	8-8,7	6,3

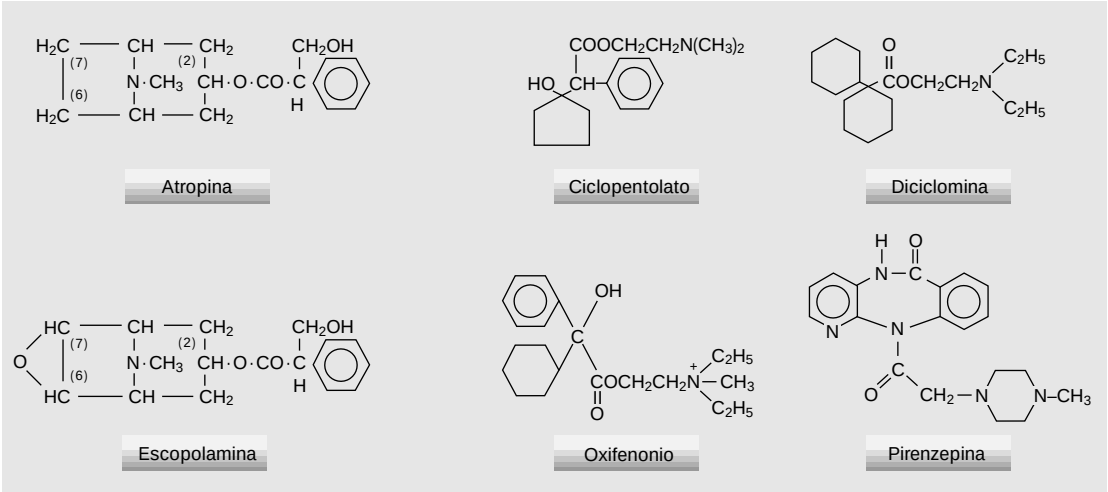


Fig. 14-1. Fármacos anticolinérgicos.

copolamina, butilbromuro de escopolamina y **metilbromuro de homatropina,** y *c)* los ésteres del ácido trópico y una base cuaternaria: **ipratropio** y **fentonio.**

Dado el espectro de acciones anticolinérgicas posibles, y con el fin de incrementar la selectividad por algunas de ellas, se ha desarrollado gran número de fármacos anticolinérgicos. Los de *estructura terciaria* se absorben mejor en el tubo digestivo; algunos actúan más selectivamente sobre receptores muscarínicos situados en la fibra muscular lisa y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que algunos de ellos muestran propiedades antiparkinsonianas (v. cap. 30). Los de *estructura cuaternaria* se absorben peor en el tubo digestivo, se distribuyen más lentamente, atraviesan peor la barrera hematoencefálica y muestran mayor actividad en receptores nicotínicos ganglionares; quizá por ello algunos presentan una acción más circunscrita al aparato digestivo, sobre todo en el sistema autónomo entérico.

Atendiendo a la afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos, cabe clasificar los fármacos antimuscarínicos de acuerdo con su relativa afinidad (tabla 14-1). La atropina y la escopolamina tienen similar afinidad por todos los subtipos, mientras que la pirenzepina es más selectiva por los M_1, el AFDX116 por los M_2 y el 4-DAMP por los M_3. La galamina y el pancuronio tienen gran afinidad por receptores nicotínicos de la placa motriz (v. cap. 17), pero también por los muscarínicos M_2.

II. ATROPINA Y ESCOPOLAMINA

1. Acciones farmacológicas

A las dosis clínicamente útiles, el antagonismo competitivo sobre receptores muscarínicos es selectivo, siendo mayor la eficacia frente a la acetilcolina exógena y otros agonistas muscarínicos que a la acción parasimpática endógena. Esto puede deberse a la mayor accesibilidad de la acetilcolina recién liberada a la altura del receptor y, por consiguiente, a la existencia de una alta concentración del agonista en el momento de la liberación de la terminación parasimpática.

En conjunto se emplea más la atropina que la escopolamina en los individuos despiertos y activos, quizá porque la atropina penetra menos en el SNC (v. más adelante) y produce menos efectos perturbadores de la actividad ordinaria.

1.1. Tubo digestivo y tracto urinario

La secreción salival es extraordinariamente sensible a los antimuscarínicos por lo que la reducen intensamente provocando sequedad de boca; de hecho, inhiben tanto la secreción basal como la provocada por estímulos neurógenos o químicos. En cuanto a la secreción gástrica, la atropina y la escopolamina inhiben la influencia neurógena vagal, especialmente en la fase cefálica de la secreción, pero también lo hacen sobre la secreción basal; son menos eficaces, en cambio, en la fase intestinal de la secreción. En consecuencia, inhiben tanto la secreción de HCl como de HCO_3 y la secreción mucosa; de ahí que reduzcan más el volumen total que la concentración final de ácido. La acción inhibidora requiere dosis mayores que las necesarias para bloquear la actividad parasimpática en otros órganos y la duración es más breve. Por todo ello, en la práctica, la acción antisecretora ácida de la atropina no tiene utilidad clínica alguna (v. cap. 45).

En el estómago inhiben el tono y el peristaltismo retrasando su vaciamiento; en los intestinos delgado y grueso reducen el tono y la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas. En las vías biliares, la inhibición del tono es escasa e inferior a la de otros relajantes directos de la fibra muscular lisa. Hay que considerar que la actividad motora intestinal no sólo depende de fibras pre y posganglionares colinérgicas, sino que intervienen también otros muchos mediadores químicos

(v. cap. 44), por lo que el bloqueo muscarínico sólo tiene un valor muy limitado.

En el tracto urinario, la acción es débil, produciendo dilatación de pelvis, cálices, uréteres y reducción del tono vesical. Este efecto puede ser perjudicial en casos de retención urinaria por obstáculo prostático.

1.2. Aparato cardiovascular

Como consecuencia del bloqueo de la influencia vagal sobre los receptores M_2 cardíacos, aumentan la automaticidad del nodo SA y la velocidad de conducción en el nodo AV, tanto más cuanto mayor sea el tono vagal basal del individuo; aumenta, por lo tanto, la frecuencia cardíaca y se acorta el espacio PR del electrocardiograma. La eliminación del tono vagal en el corazón, el incremento de la velocidad de conducción y la disminución del período funcional refractario del nodo AV, efectos todos ellos producidos por la atropina y la escopolamina, contribuyen a aumentar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación o flúter auricular, a disminuir el bloqueo AV de tipo Wenckebach en casos de intoxicación digitálica. Por idénticas razones, también puede mejorar el estado clínico de los pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten bradicardia sinusal o bloqueo AV.

Bloquean igualmente las respuestas cardíacas reflejas que discurren por el vago, así como el predominio vagal que pueda surgir como consecuencia de un bloqueo β-adrenérgico previo.

Con frecuencia, dosis pequeñas provocan inicialmente bradicardia de corta duración, que se atribuyó a un proceso inicial de activación del receptor. Sin embargo, se provoca también bradicardia con pirenzepina a dosis que no afectan el receptor M_2. Actualmente, la bradicardia inicial se interpreta como la consecuencia de un bloqueo de receptores M_1 situados en terminaciones parasimpáticas, cuya función es inhibir la liberación de acetilcolina; el bloqueo de receptores M_1 inhibiría su efecto inhibidor, facilitando finalmente la liberación de acetilcolina y su efecto.

La acción sobre los vasos es escasa y variable dada la pobre inervación parasimpática que reciben. Dosis altas pueden producir vasodilatación inespecífica en áreas cutáneas, lo que origina rubor y calor.

1.3. Sistema ocular

Bloquean las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino; en consecuencia, producen dilatación pupilar (midriasis) y paralización de la acomodación (cicloplejía). La visión se hace borrosa, aparece fotofobia y disminuye la respuesta pupilar refleja a la luz y a la convergencia. Estas modificaciones de los músculos intrínsecos del ojo pueden provocar una dificultad en el drenaje del humor acuoso del ojo con hipertensión ocular, en particular en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los antagonistas muscarínicos que se utilizan como midriáticos difieren, por lo tanto, de los simpaticomiméticos en que éstos provocan midriasis sin pérdida del reflejo de acomodación.

Los efectos oculares aparecen más lentamente y duran más tiempo que el resto de los efectos atropínicos. Si se aplican atropina o escopolamina directamente en el saco conjuntival, sus efectos se prolongan durante varios días.

1.4. Glándulas secretoras (no digestivas)

A pesar de que las glándulas sudoríparas se encuentran inervadas anatómicamente por nervios simpáticos, las fibras posganglionares utilizan principalmente acetilcolina como neurotransmisor. Por lo tanto, los antagonistas muscarínicos bloquean la sudoración, lo que origina piel caliente y seca que contribuye a aumentar la temperatura en la intoxicación. Inhiben parcialmente la secreción lacrimal.

1.5. Aparato respiratorio

Reducen la secreción de las glándulas mucosas de las mucosas nasal, faringolaríngea, traqueal y bronquial, lo cual es útil en catarros comunes y en la anestesia, ya que la aparición de laringospasmo parece estar muy asociada a la producción de secreciones en las vías respiratorias. Sin embargo, la depresión de la secreción mucosa y la inhibición de la depuración mucociliar son efectos perjudiciales en enfermos respiratorios.

Producen relajación de la musculatura bronquial, debida principalmente al bloqueo de receptores M_3. Debido a la participación parasimpática refleja en la respuesta a un número variado de estímulos, los antimuscarínicos no sólo bloquean la broncoconstricción provocada por estimulación parasimpática sino también la provocada por histamina, bradicinina y prostaglandina $F_{2\alpha}$. Esta capacidad de inhibir de manera indirecta los efectos broncoconstrictores de diversos mediadores inflamatorios constituye la base de la utilización de antimuscarínicos en la terapéutica del asma bronquial (v. cap. 42).

1.6. Sistema nervioso central

Aunque el SNC contiene abundantes vías colinérgicas que actúan por la estimulación de receptores muscarínicos (v. cap. 24), sus funciones concretas no están bien caracterizadas. A las dosis habituales, la atropina no modifica sensiblemente las funciones nerviosas generales, si bien puede enlentecer el patrón electroencefalográfico. Con dosis más elevadas, la atropina produce excitación central, con nerviosismo, irritabilidad, desorientación, alucinaciones, delirio; a dosis muy altas esta estimulación es seguida de depresión central, coma y parálisis bulbar. La escopolamina, en cambio, a las dosis terapéuticas puede producir somnolencia, euforia y amnesia, pero a veces provoca un fenómeno contrario de excitación, des-

asosiego e incluso delirio, con realización de movimientos estereotipados.

Pueden interferir en ciertos procesos de memoria o en la forma en que se acoplan la recepción de la información, el almacenamiento y su recuperación. Esta acción es más fácilmente provocable en el anciano aun con dosis pequeñas, apareciendo perturbación en la atención y memoria a corto plazo, lo que puede llevar a confundir el diagnóstico pensando en la instauración de un cuadro de demencia senil (v. cap. 34). Esto ocurre sobre todo si el paciente toma fármacos, cuya actividad antimuscarínica es relegada u olvidada por el médico, ya que no es ésa su acción principal (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Tanto la atropina como la escopolamina bloquean la transmisión colinérgica en los núcleos vestibulares, lo que explica su poderosa acción anticinetósica y antiemética (v. cap. 44), así como en los núcleos de la base, lo que explica su acción antiparkinsoniana (v. cap. 30).

2. Características farmacocinéticas

Ambos alcaloides se absorben bien por el tubo gastrointestinal ($t_{máx}$ = 1 hora), difunden a todos los tejidos, atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, y aparecen en la leche. Penetran también a través de las mucosas, por ejemplo, la conjuntival; aunque la absorción por la piel es menor, se emplea actualmente la *pomada de escopolamina* para conseguir una absorción lenta y mantenida en la prevención de náuseas y vómitos. Los derivados con nitrógeno cuaternario se absorben mucho menos y penetran con dificultad la barrera hematoencefálica. La atropina se fija a proteínas en el 50 %, presenta una semivida de 2,5 horas y se elimina, en su mayor parte, por orina durante las primeras 12 horas. En cuanto a la escopolamina en forma de pomada, la absorción es lenta y constante, asemejándose a una administración IV lenta. El *parche* transdérmico contiene escopolamina en cantidad suficiente para actuar durante 3 días.

3. Reacciones adversas

Con frecuencia se utilizan fármacos que no son clasificados como estrictamente atropínicos y, sin embargo, poseen actividad antimuscarínica; ellos son precisamente los que, en la práctica, originan con mayor frecuencia problemas yatrógenos. Se trata de fármacos antihistamínicos H_1, antipsicóticos, antidepresivos y algunos antiarrítmicos. Los niños y los ancianos son los más sensibles a la acción antimuscarínica.

Las reacciones adversas se agrupan en dos síndromes: el anticolinérgico periférico y el anticolinérgico central. Ambos aparecen de manera independiente, superponiéndose entre sí los diversos signos de uno y otro cuadro. Según la gravedad del bloqueo se establecen grados, si bien la secuencia de aparición no es fija. Sugiere el diagnóstico de intoxicación atropínica la parálisis generalizada de los órganos inervados por los nervios parasimpáticos. El diagnóstico de confirmación puede establecerse con el anticolinesterásico fisostigmina (1 mg, IM), de modo que la ausencia de salivación, sudoración e hiperactividad intestinal indicará, con mucha probabilidad, intoxicación con atropina o producto antimuscarínico.

En el bloqueo periférico, el primer grado comprende la sequedad de boca, la depresión de la secreción traqueobronquial y sudorípara, y la hipotensión; en el segundo grado aparecen midriasis, borrosidad de la visión, perturbación de la acomodación y anormalidades en la conducción cardíaca; en el tercero hay retención urinaria e íleo adinámico. En el bloqueo central, el primer grado comprende cambios de humor, ataxia, alteraciones de la marcha; el segundo, distracciones frecuentes, acortamiento en el tiempo de atención y alteraciones de la memoria, y en el tercero, desorientación, fabulación y alucinaciones.

Con frecuencia estas alteraciones en el anciano son interpretadas como derivadas de su propio envejecimiento y tratadas con antipsicóticos que, por su acción anticolinérgica, agravan el cuadro. En los niños, una dosis de 10 mg o menos de atropina llega a ser mortal. En ocasiones, la intoxicación infantil se produce tras la instilación conjuntival y posterior derivación por el conducto nasolagrimal y absorción en la mucosa nasal. También ocurre esto tras la aplicación de antidiarreicos que contienen difenoxilato y atropina (v. cap. 44) o por preparados transdérmicos administrados para prevenir la cinetosis.

El tratamiento de la intoxicación aguda requiere lavados gástricos y la utilización de anticolinesterásicos que penetren la barrera hematoencefálica; el de elección es la fisostigmina en inyección IV zv lenta de 1-4 mg (0,5 mg en niños), que debe repetirse a las 1-2 horas, ya que su semivida es corta. En caso de agitación intensa se utiliza diazepam.

III. ANTIMUSCARÍNICOS SEMISINTÉTICOS Y SINTÉTICOS

La intensa actividad antimuscarínica de los alcaloides de la belladona presenta los inconvenientes de su inespecificidad, ya que bloquean poderosamente todos los receptores M_1, M_2 y M_3 (tabla 14-1), y de su accesibilidad a todos los órganos, incluido el SNC. Por ello se ha realizado un gran esfuerzo en conseguir derivados que presenten una actividad más circunscrita a un órgano determinado y que no penetren en el cerebro.

Los órganos o sistemas en que se ha mostrado mayor interés por conseguir una acción más selectiva son: el tubo gastrointestinal, donde se ha tratado de reducir la secreción gástrica o de inhibir el tono y peristaltismo; el aparato ocular para conseguir midriasis y cicloplejía y las vías respiratorias para reducir el tono broncoconstrictor o las respuestas constrictoras frente a los estímulos irritativos.

1. Derivados terciarios

En la tabla 14-2 se indican los principales compuestos comercializados en España. Unos se emplean con fines estrictamente antiparkinsonianos y son analizados en el capítulo 30. Otros se utilizan en aplicación tópica con fines oftalmológicos: atraviesan la conjuntiva sin alcanzar concentraciones sistémicas elevadas, a menos que se usen concentraciones excesivamente altas; de este modo, su acción queda limitada al iris y a los músculos de la acomodación. Por su capacidad de relajar la fibra muscular lisa se pueden emplear algunos con fines espasmolíticos, no siendo infrecuente que algunos sumen, a la acción estricta antimuscarínica, una acción relajante directa. Cuanto mayor sea este último componente, la acción espasmolítica irá menos acompañada de reacciones secundarias de carácter atropínico. La terodilina tiene, además, una acción bloqueante de los canales de Ca^{2+} (v. cap. 37) y un efecto anestésico local, que pueden explicar su poderosa acción relajante del detrusor de la vejiga urinaria.

Tabla 14-2. Principales fármacos antimuscarínicos

1. De estructura terciaria	*2. De estructura cuaternaria*
Atropina	Butilescopolamina
Benzhexol[a]	Buzepida
Biperideno[a]	Clidinio
Bornaprina[a]	Glucopirrolato
Ciclopentolato[b]	Ipratropio
Diciclomina	Isopropamida
Emepronio[c]	Metantelina
Escopolamina	Metilescopolamina
Homatropina	Octatropina
Novatropina	Pirfinio
Oxifenciclimina	Poldina
Pirenzepina	Propantelina
Prociclidina[a]	Valetamato
Terodilina[c]	
Trihexifenidilo[a]	
Tropicamida[b]	

[a] De aplicación antiparkinsoniana.
[b] De aplicación ocular tópica.
[c] Cierta selectividad vesical.

2. Derivados con nitrógeno cuaternario

Para conseguir una acción más selectiva en el tubo gastrointestinal se recurrió a la síntesis de compuestos con nitrógeno cuaternario. Unos son derivados semisintéticos de los alcaloides de la belladona, como el **bromuro de butilescopolamina,** la **metilescopolamina** o el **metilbromuro de homatropina,** pero muchos otros son enteramente sintéticos (tabla 14-2). La mayoría de ellos se caracterizan por presentar escasa absorción intestinal, escasa penetración en el SNC y una acción mixta de bloqueo de receptores muscarínicos y nicotínicos; esta última acción representa mayor capacidad de interferir en la actividad de los plexos vegetativos mientéricos y de los ganglios vegetativos. En consecuencia, parece que consiguen una acción más selectiva en el tubo digestivo, incluida la acción antisecretora gástrica, pero con la contrapartida de producir, a dosis altas, mayor grado de hipotensión postural, impotencia y, en casos de intoxicación grave, parálisis muscular. En cambio no producen signos de intoxicación atropínica de carácter neurológico.

En su conjunto, la actividad antiulcerosa ha quedado ampliamente superada por fármacos que actúan por otros mecanismos (v. cap. 45). Se emplean algunos con fines espasmolíticos, solos o asociados a analgésicos menores y otros espasmolíticos de acción directa (v. cap. 44).

El **bromuro de ipratropio,** administrado por vía inhalatoria, se caracteriza por difundir pobremente a través de la mucosa bronquial, quedando su acción bastante restringida a la mucosa bronquial. Sus acciones y eficacia se analizan en el capítulo 42.

3. Antagonistas selectivos

La **pirenzepina** inició un cambio sustancial en la estrategia de encontrar fármacos anticolinérgicos más selectivos, debido a su acción preferente sobre los receptores M_1. El hecho de que bloquee la secreción gástrica sin necesidad de modificar la frecuencia cardíaca, contra todo pronóstico, promovió la caracterización de los subtipos de receptores muscarínicos. Puesto que las células parietales de la mucosa gástrica, secretoras del ácido gástrico, no presentan especial afinidad por la pirenzepina, la acción antisecretora del fármaco se debe al bloqueo de receptores M_1 en las neuronas posganglionares situadas en los plexos mientéricos. Sus características y su eficacia en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal se estudian en el capítulo 45. La **telenzepina** es un derivado que posee una potencia 4-10 veces mayor que la pirenzepina.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

a) Bloqueo de la hiperactividad parasimpática. Cuando aparecen signos de hiperactividad parasimpática o se prevé su aparición como resultado de ciertas manipulaciones o intervenciones instrumentales, suele utilizarse el sulfato de atropina, a la dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral, o la escopolamina a la dosis de 0,3-0,6 mg. De este modo se evitan reflejos cardiovasculares vagales, hipersecreción traqueobronquial, salival y lacrimal, broncoconstricción, etc. Es frecuente asociar atropina por vía oral en el tratamiento de la miastenia grave con anticolinesterásicos. En caso de sobredosificación o de intoxicación con estos compuestos, se utilizará atropina por vía parenteral en la forma indicada en el capítulo 13.

b) Situaciones de hiperactividad gastrointestinal y urinaria. En general, su eficacia es limitada y se asocian a espasmolíticos de acción directa (v. cap. 44) e incluso a analgésicos menores. Es frecuente entonces recurrir a los

Tabla 14-3. Características de los efectos oculares farmacológicos provocados por fármacos anticolinérgicos

		Midriasis		Cicloplejía	
	1 Gota diluc. %	Máxima (min)	Recuperación (días)	Máxima (h)	Recuperación (días)
Atropina	1,0	30-40	7-10	1-3	8-12
Escopolamina	0,5	20-30	3-5	1/2-1	5-7
Homatropina	1,0	40-60	1-2	1/2-1	1-2
Eucatropina	5-10	30	1/4-1/2	—	—
Ciclopentolato	0,5-1	30-60	1	1/2-1	1
Dibutoline	5-7,5	60	1/4-1/2	1	1/4-1/2

derivados de nitrógeno cuaternario. Se usan en situaciones de espasmo agudo (cólicos), en el colon irritable y en situaciones de diarrea incoercible (en ocasiones, la atropina se asocia a un opioide, el difenoxilato; v., sin embargo, los criterios expuestos en el cap. 44).

En los cólicos renales, su eficacia es mínima. Sin embargo, en situaciones caracterizadas por la incontinencia urinaria y disfunción neurógena de la vejiga se han empleado el flavoxato y el empronio, si bien actualmente resulta más eficaz la terodilina, porque además posee propiedades de antagonista del Ca^{2+}; ésta se emplea a la dosis oral de 25 mg, 2 veces al día, que debe reducirse en el anciano porque la semivida llega a prolongarse hasta el doble.

c) Úlcera gastroduodenal. Las posibilidades y el papel actual de los fármacos anticolinérgicos, particularmente la pirenzepina, se describen en el capítulo 45. Están contraindicados en los casos de estenosis pilórica, hipertrofia de próstata y reflujo esofágico.

d) Enfermedad respiratoria. Tiene una doble finalidad: reducir secreciones y relajar la broncoconstricción. La reducción de las secreciones de fosas nasales, faringe y vías respiratorias es un tratamiento sintomático particularmente útil en infecciones víricas y bacterianas de las vías respiratorias. De hecho, muchos de los antihistamínicos utilizados en el tratamiento sintomático de las afecciones catarrales deben su eficacia a la acción atropínica que también poseen.

La acción broncodilatadora y su eficacia clínica en algunas formas de asma bronquial se detallan en el capítulo 42.

e) Anestesia. La atropina se utiliza con gran frecuencia en la medicación preanestésica para impedir la producción de secreciones salivales y traqueobronquiales, y prevenir la aparición de reflejos vagales que pudieran perturbar seriamente el ritmo cardíaco.

f) Aplicaciones oftálmicas. En aplicación tópica se utilizan diversos productos (tabla 14-3) con el fin de producir midriasis, cicloplejía o ambos efectos. La cicloplejía requiere dosis mayores que la midriasis. Se emplean en el tratamiento de iritis aguda, iridociclitis y queratitis, y para permitir la exploración de la retina y el fondo de ojo. En ocasiones se utilizan de forma alternante con agentes mióticos para desbridar o evitar la aparición de adherencias entre el iris y el cristalino. La producción de cicloplejía es necesaria en el tratamiento de la iridociclitis y la coroiditis, en el postoperatorio de cataratas y para conseguir una medición cuidadosa de los errores de refracción. La duración de los efectos varía según el preparado. En enfermos con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho, los anticolinérgicos pueden desencadenar un ataque de glaucoma agudo.

g) Enfermedad cardiovascular. Además de prevenir reflejos vagales, la atropina se emplea en casos de bloqueo AV o de bradicardias de origen vagal; las dosis de atropina deben ser pequeñas (0,2-0,4 mg, IV), que pueden repetirse. En la bradicardia y el bloqueo AV del infarto agudo de miocardio, de origen vagal, deben extremarse las precauciones porque la atropina puede originar taquicardia sin mejoría correlativa de la infusión miocárdica.

Es útil en la bradicardia por bloqueo simpático β excesivo, en el reflejo del seno carotídeo hiperactivo y en las bradicardias producidas por agentes colinérgicos o anticolinesterásicos.

h) Enfermedades de ganglios basales y parkinsonismo yatrógeno. En el capítulo 30 se explican las razones y los límites de su eficacia.

i) Cinetosis. Los mareos y vómitos debidos al movimiento y a otras alteraciones vestibulares son unas de las indicaciones más frecuentes y se explican en el capítulo 44. En ellas encuentra su máxima utilidad la aplicación transdérmica de la escopolamina.

BIBLIOGRAFÍA

Ali-Melkkila T et al. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 633-642.

Cooper JR. Unsolved problems in the cholinergic nervous system. *J Neurochem* 1994, 63: 395-399.

Cuello AC, ed. Cholinergic function and dysfunction. En: Cuello AC, ed. *Progress in Brain Research,* vol 98. Amsterdam: Elsevier, 1993.

Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78: 59-70.

La Rovere MT, De Ferrari GM. New potential uses for transdermal scopolamine (hyoscine). *Drugs* 1995; 50: 769-776.

Marken PA et al. Anticholinergic drug abuse and misuse: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1996; 5: 190-198.

White MV et al. Issue on Anticholinergic therapy for allergic and nonallergic rhinitis and the common cold. *J Allergy Clin Immumol* 1995; 95: 1065-1077.

15

Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos

J. J. Meana y *J. A. García-Sevilla*

I. TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

1. Síntesis de catecolaminas

La adrenalina, la noradrenalina y la dopamina son tres sustancias naturales que componen el conjunto de las catecolaminas, así denominadas por poseer un grupo aromático común 3,4-dihidroxifenilo o catecol y una cadena lateral etilamino con diversas modificaciones. Las tres están íntimamente relacionadas y, de hecho, forman tres eslabones seguidos en la cadena de síntesis. La vía clásica de la síntesis de catecolaminas requiere la actividad de cuatro enzimas (fig. 15-1): la tirosina-hidroxilasa (TH), que cataliza el primer paso al convertir la tirosina en dihidroxifenilalanina (L-dopa); la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD), que cataliza la conversión de la L-dopa en dopamina; la dopamina-β-hidroxilasa (DBH), que convierte la dopamina en noradrenalina, y la feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT), que cataliza la conversión de la noradrenalina en adrenalina.

Pero estas cuatro enzimas no siempre se expresan juntas en todas las células. Las que lo hacen producirán adrenalina (células cromafines de la médula suprarrenal y algunas neuronas del tronco cerebral); otras carecen de FNMT y producen noradrenalina (algunas células cromafines de la médula suprarrenal, neuronas ganglionares que originan la vía simpática posganglionar y numerosos grupos neuronales del SNC), y otras carecen de DBH y FNMT, produciendo dopamina (grupos neuronales del SNC y algunas células periféricas).

La expresión fenotípica de las enzimas sintetizadoras de catecolaminas puede ser regulada de manera independiente, de forma que se pueda influir sobre una única enzima; pero cuando en una célula se expresa más de una enzima de esta vía, es posible reducir o provocar su síntesis de manera coordinada. En la estructura primaria de estas enzimas se encuentran zonas o secuencias de aminoácidos parecidas, lo que indica que las enzimas son codificadas por genes que contienen secuencias codificantes similares. Posteriormente se ha comprobado la existencia de regiones homólogas en los genes codificadores de las tres enzimas, lo que permite suponer que dichos genes han evolucionado por duplicación de un precursor común. Este aspecto explicaría la corregulación común ejercida por diferentes fármacos sobre esas enzimas.

Las cuatro enzimas son sintetizadas en el aparato ribosómico de las células catecolaminérgicas y son transportadas luego a lo largo de los axones hasta las varicosidades y terminaciones nerviosas (fig. 15-2). Como proteínas que son, pueden sintetizarse anticuerpos que interactúan con ellas de manera específica. Éste es el fundamento de las modernas técnicas inmunohistoquímicas que permiten la identificación morfológica de los sistemas catecolaminérgicos.

El primer paso de síntesis consiste en la *hidroxilación del anillo fenólico* del aminoácido tirosina por mediación de la TH (fig. 15-1). La tirosina puede ser sintetizada a partir de otro aminoácido, la fenilalanina, o bien prove-

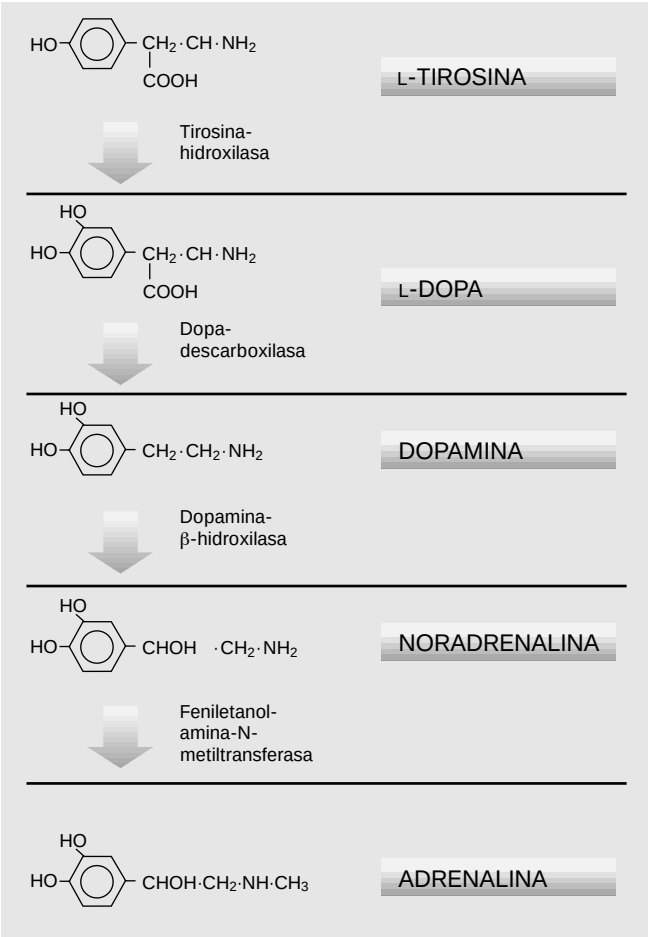


Fig. 15-1. Síntesis de catecolaminas.

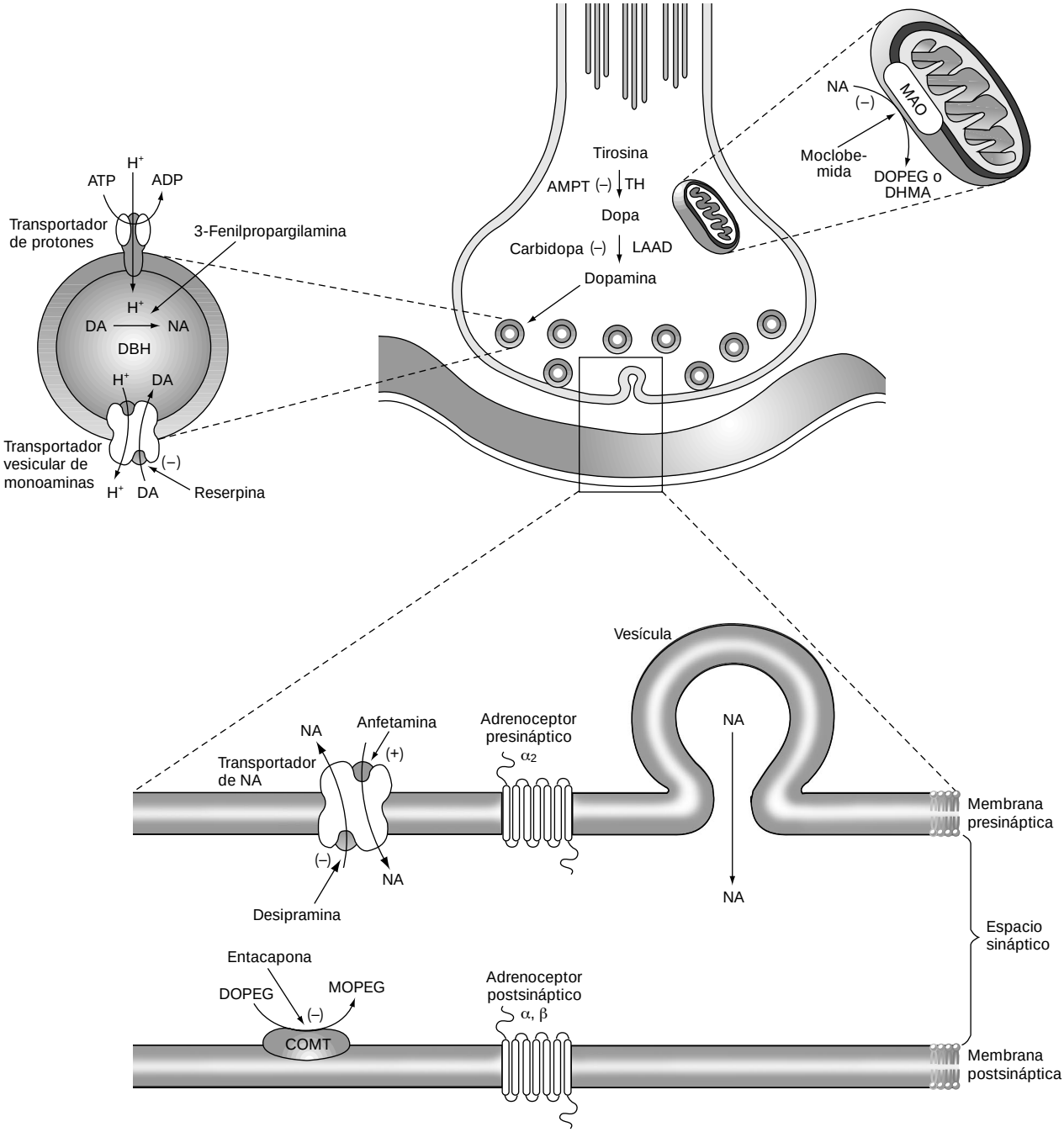


Fig. 15-2. Terminación nerviosa noradrenérgica, periférica o central, y mecanismos de síntesis, almacenamiento, captación vesicular y presináptica, metabolismo y activación de receptores pre y postsinápticos. AMPT: α-metil-p-tirosina; COMT: catecol-O-metiltransferasa; DA: dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; DHMA: ácido dihidroximandélico; DOPEG: 3,4-Dihidroxifeniletilenglicol; LAAD: L-aminoácido aromático-descarboxilasa; MAO: monoaminooxidasa; MOPEG: 3-Metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol; NA: noradrenalina; TH: tirosina-hidroxilasa. (Modificada de Feldman et al., 1997.)

nir de la dieta y penetrar en la neurona por transporte activo. La TH es específica de las células catecolaminérgicas y se encuentra en la fracción libre del citoplasma, no en gránulos ni en vesículas; requiere O_2 molecular, Fe^{2+} y el cofactor tetrahidrobiopterina. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de catecolaminas, porque la actividad enzimática es de 100 a 1.000 veces menor que la de las otras enzimas de la vía biosintética. Como tal factor limitante, puede estar sometido a diversas influencias de activación e inhibición. La enzima es activada mediante fosforilación, que puede ser provocada por las proteíncinasas A y C, y por otra proteíncinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina. La estimulación de los nervios adrenérgicos y de la médula suprarrenal activan

la enzima, mientras que los productos con anillo catecol la inhiben, lo cual significa que el producto final de la síntesis —una catecolamina— se convierte en regulador de su propia síntesis.

La *descarboxilación de la L-dopa* por parte de la enzima LAAD y su conversión en dopamina se realiza también en el citoplasma no particulado. La enzima es poco específica y sirve también para descarboxilar la histidina en histamina y el 5-hidroxitriptófano en serotonina o 5-hidroxitriptamina; de hecho se encuentra en muchas células no catecolaminérgicas del organismo, incluidas las células del hígado, mucosa gastrointestinal y endotelio vascular. Requiere piridoxal (vitamina B_6) como cofactor y posee gran actividad.

La *hidroxilación de la dopamina* en posición β se realiza mediante la enzima DBH, que la convierte en noradrenalina. También puede convertir otras feniletilaminas en feniletanolaminas (p. ej., la tiramina en octopamina y la α-metildopamina en α-metilnoradrenalina). La enzima es una proteína que contiene Cu^{2+} y se encuentra ligada a la membrana de las vesículas o gránulos de las varicosidades y terminaciones de los nervios adrenérgicos. Por ello, la síntesis final de noradrenalina requiere que la dopamina sea captada por los gránulos. La reacción requiere O_2 molecular y ácido ascórbico. Los agentes quelantes del cobre pueden bloquear su actividad.

Finalmente, algunas células poseen la enzima FNMT, que convierte la noradrenalina en adrenalina mediante la *adición de un grupo metilo*, requiriendo como donante de grupos metilo a la S-adenosilmetionina. La enzima se encuentra en la fracción soluble del citoplasma, por lo que la noradrenalina debe salir de los gránulos para ser metilada, entrando la adrenalina de nuevo en los gránulos para su almacenamiento.

La actividad de las cuatro enzimas está sometida a múltiples influencias reguladoras, algunas de las cuales pueden actuar de manera conjunta sobre varias de ellas, mientras que otras lo hacen sobre una sola. Ya se ha indicado que el producto final inhibe la TH por competir con el cofactor tetrahidrobiopterina. El estrés mantenido puede incrementar la concentración de TH y DBH; los glucocorticoides de la corteza suprarrenal generan la síntesis de FNMT en las células cromafines de la médula suprarrenal, favoreciendo así la síntesis de adrenalina.

2. Almacenamiento y depósito

La mayor parte de las catecolaminas se encuentran almacenadas en gránulos o vesículas, tanto si se trata de células neuronales como de células cromafines de la médula suprarrenal. En las neuronas, los gránulos se concentran preferentemente en las varicosidades que existen a lo largo de los axones. La membrana de estos gránulos tiene un poderoso sistema de transporte que requiere ATP y Mg^{2+}, mediante el cual genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular (fig. 15-2).

El transporte de la noradrenalina y la dopamina hacia el interior se realiza mediante intercambio con protones y se lleva a cabo mediante una proteína perteneciente a la familia de transportadores de neurotransmisores al interior de las vesículas intracelulares (v. cap. 3, I, B). Se trata de proteínas de doce segmentos transmembranales hidrófilos que funcionan sobre la base de crear un gradiente ácido y electroquímico que conlleva la entrada del neurotransmisor al medio acídico de la vesícula y la salida de protones. La catecolamina, una vez en el interior, se mantiene preferentemente en su forma ionizada, por lo que no podrá difundir hacia el exterior a través de la membrana vesicular.

Los gránulos de 50 a 100 nm de diámetro contienen noradrenalina y ATP en proporción 4:1, proteínas acídicas específicas, denominadas cromograninas, y la enzima DBH. Algunos, además, poseen otros cotransmisores (p. ej., péptidos opioides o sus precursores). Dentro de ellos, las catecolaminas quedan protegidas de la monoaminooxidasa, una enzima metabolizante (v. I, 4.1). El almacenamiento en vesículas también permite crear unidades cuánticas destinadas a la liberación de neurotransmisor.

Desde un punto de vista funcional puede considerarse la existencia de dos fracciones o depósitos: una es fácilmente disponible, se sitúa en las proximidades de la membrana presináptica y es liberable en respuesta al impulso nervioso, mientras que la otra es más estable, permanece anclada a proteínas como la sinapsina I y se comportaría como sistema de reserva. Los incrementos de los niveles intracelulares de Ca^{2+} pueden provocar fosforilación de la sinapsina I permitiendo que la fracción de reserva pase a convertirse en fracción susceptible de liberación.

3. Liberación de catecolaminas

Se ha estudiado principalmente en las células cromafines y en terminaciones de nervios simpáticos. El estímulo nervioso provoca la liberación de acetilcolina en la terminación preganglionar y la activación de receptores colinérgicos nicotínicos ocasiona la despolarización en la célula cromafín catecolaminérgica, la entrada de Ca^{2+} y la iniciación del proceso de exocitosis de los gránulos, los cuales descargan la amina junto con el cotransmisor (si lo hay), DBH, ATP y cromogranina. El Ca^{2+} aparece como el elemento acoplador entre el estímulo y la exocitosis.

La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática se produce tras la entrada masiva de Ca^{2+} a través de canales dependientes del voltaje. El fenómeno de la exocitosis rápida característico de los procesos sinápticos afecta fundamentalmente las vesículas más próximas a los canales de Ca^{2+}. Esta localización de vesículas en las zonas activas, sensibles al incremento de los niveles de Ca^{2+}, se realiza mediante un entramado de proteínas de la membrana vesicular, de la membrana presináptica y del citoplasma (v. fig. 12-1). Este grupo de proteínas han sido denominadas SNARE o receptores SNAP. El mecanismo implica la interacción de la sinaptobrevina vesicular (también denominada VAMP o proteína de membrana asociada a la vesícula) con el complejo de la membrana plasmática formado por la sintaxina y la SNAP-25 (proteína de 25 kD asociada al sinaptosoma). Posteriormente, esta combinación de SNARE constituye un pilar de fijación de otras dos proteínas citoplasmáticas denominas NSF (factor sensible a la N-etilmaleimida) y SNAP (proteína de fijación de NSF soluble). Este mecanismo de anclaje permite la fusión de la vesícula con la membrana plasmática del terminal generando la exocitosis (v. fig. 12-1). El sensor del Ca^{2+} en este sistema se sitúa en otra proteína de la vesícula denominada sinaptotagmina. La sinaptotagmina presenta una porción citoplasmática donde se fija el Ca^{2+}, con lo que se facilita su interacción con la proteína plasmá-

tica sintaxina y permite a las otras proteínas componentes del complejo iniciar los procesos de fusión de la vesícula con la membrana plasmática. En condiciones normales con bajas concentraciones de Ca^{2+}, la sinaptotagmina no es activa y la sintaxina tiene bloqueada su capacidad de fijación mediante una proteína denominada munc-18.

Además de la liberación de noradrenalina y otras catecolaminas dependiente de Ca^{2+} y acoplada a estímulos eléctricos, existe un mecanismo de liberación indirecto. Esta liberación se produce a través de los transportadores de monoaminas circulando en sentido inverso a la recaptación habitual mediante un modelo de difusión con intercambio. La liberación indirecta es independiente del calcio y de los estímulos eléctricos, pudiendo provocarse mediante fármacos o a través de cambios de gradiente electroquímico; por ejemplo, un incremento notable de los niveles de potasio extracelular. Ciertos fármacos noradrenérgicos, como la **tiramina**, la **efedrina** y la **anfetamina**, son capaces de penetrar en la terminación simpática, desplazar a la noradrenalina de algunos de sus sitios de fijación y liberarla a través del transportador; son, pues, *simpatomiméticos indirectos*. Este mecanismo no requiere Ca^{2+}, es insensible a las toxinas que bloquean la transmisión nerviosa y no precisa exocitosis. Liberan sólo una pequeña fracción de noradrenalina y, una vez agotada, su acción adrenérgica desaparece: se produce taquifilaxia. En este proceso no se libera la enzima DBH.

El proceso de liberación en la terminación simpática está sometido a múltiples influencias reguladoras, de carácter facilitador e inhibidor. El principal elemento regulador es la misma noradrenalina liberada que actúa sobre autorreceptores situados en la membrana presináptica, del subtipo α_2-adrenoceptor (v. más adelante), y como consecuencia inhibe la liberación de más noradrenalina; se trataría de un mecanismo de retroalimentación de gran importancia (fig. 15-3). La liberación de dopamina también está bajo el control de autorreceptores específicos (receptores dopaminérgicos D_2). Sobre la membrana presináptica influyen además otros elementos de origen humoral o nervioso, que actúan sobre sus correspondientes receptores. Son facilitadores de la liberación: la angiotensina, la acetilcolina a ciertas concentraciones, la adrenalina mediante receptores β y el ácido γ-aminobutírico (GABA) mediante receptores $GABA_A$. Son inhibidores de la liberación: la PGE_2, los péptidos opioides, la acetilcolina, la dopamina, la adenosina y el GABA a través de receptores $GABA_B$.

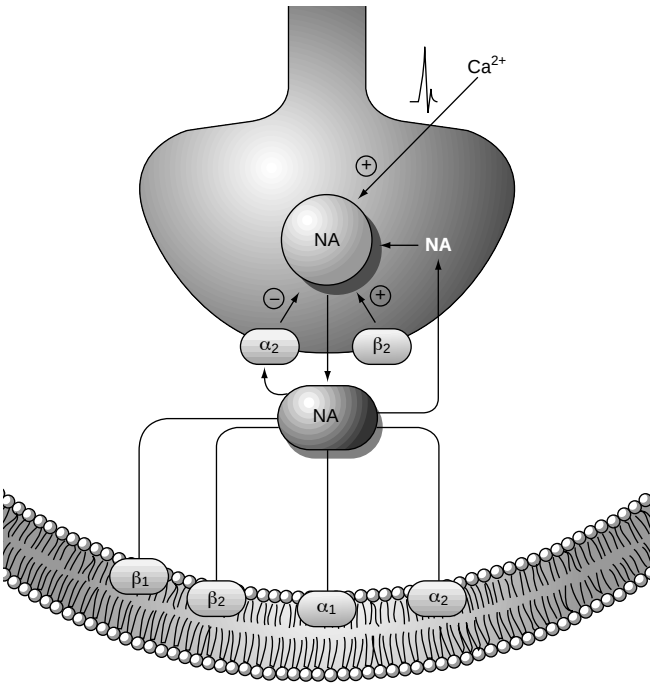


Fig. 15-3. Principales mecanismos presinápticos reguladores de la liberación de noradrenalina.

4. Procesos de inactivación

La acción de las catecolaminas recién liberadas finaliza por dos mecanismos principales: inactivación enzimática y captación de carácter neuronal y extraneuronal.

4.1. Inactivación enzimática

Las dos primeras enzimas que intervienen en la metabolización son la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminooxidasa (MAO). Ambas se encuentran distribuidas muy ampliamente por todo el organismo, incluido el cerebro. La MAO es una enzima oxidativa mitocondrial que actúa en la cadena lateral; se encuentra en neuronas y en células no neuronales (hígado, riñón, intestino, etc.). Su actividad se centra en la fracción citoplasmática de las monoaminas no protegida en el interior de las vesículas. La COMT es una enzima de la fracción soluble citoplasmática e incluso puede estar asociada a la membrana celular, pero no se encuentra ligada particularmente a las neuronas catecolaminérgicas. Produce metilación en el grupo *m*-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S-adenosilmetionina. Precisa Mg^{2+} para su actividad. Las principales vías metabólicas se indican en la figura 15-4.

La noradrenalina y la adrenalina liberadas en la terminación simpática o en la médula suprarrenal, y las introducidas en forma exógena en la circulación, primero son metiladas por la COMT y convertidas en normetanefrina y metanefrina, respectivamente. Éstas pueden ser transformadas por la MAO y una deshidrogenasa para originar ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Pero la noradrenalina liberada en forma endógena dentro de la terminación es oxidada por la MAO mitocondrial en 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído; el aldehído puede seguir un doble camino: *a)* la reducción para convertirse en el alcohol 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG), que es metilado por la COMT en 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MOPEG), o *b)* en células extraneuronales, el aldehído sufre otra oxidación por la aldehído-deshidrogenasa para convertirse en ácido 3,4-dihidroximandélico y, posteriormente, en ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Las catecolaminas circulantes siguen preferentemente la vía oxidativa para convertirse en ácido, mientras que las del SNC sufren sobre todo la reducción en alcohol. (En relación con el metabolismo de la dopamina, v. IV.)

En los seres humanos, la eliminación de los metabolitos de la noradrenalina y la adrenalina endógenas en orina de 24 horas se reparten en 2-4 mg de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, 1,2-1,8 mg de MOPEG (el 20-30 % del cual se origina en el SNC), 100-300 µg de normetanefrina y 100-200 µg de metanefrina. En forma libre aparecen 25-50 µg de noradrenalina y 2-5 µg de adrenalina.

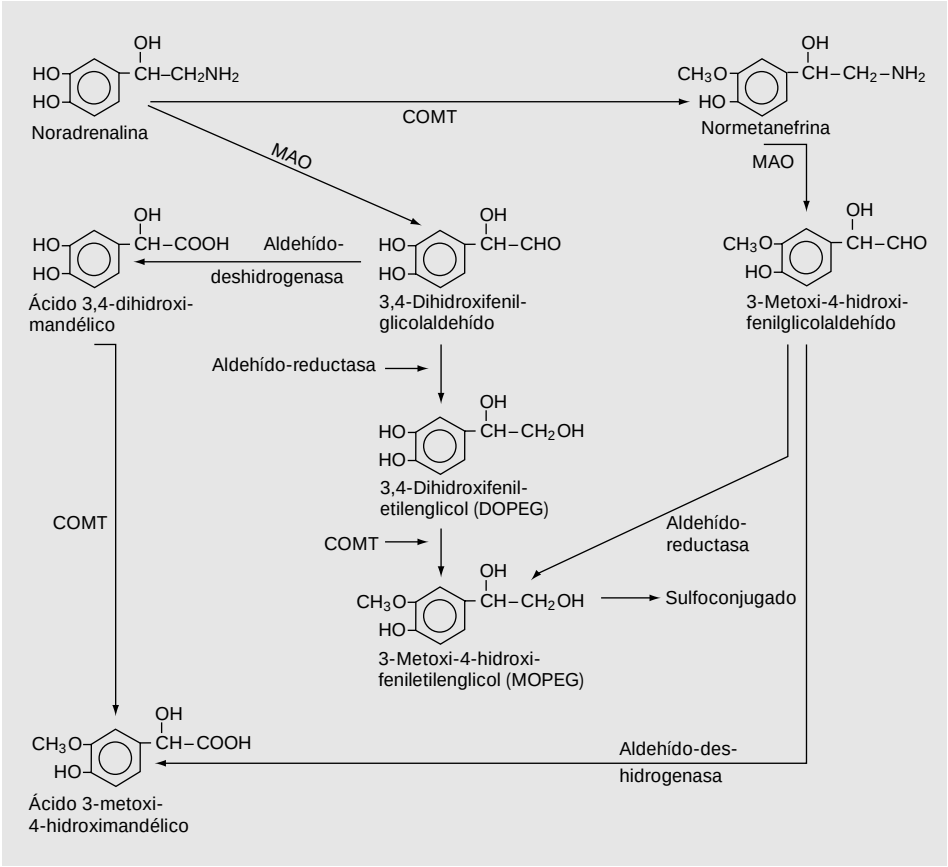


Fig. 15-4. Metabolismo de la noradrenalina.

Al menos existen dos tipos diferentes de MAO con cierta selectividad diferencial por los sustratos y distribución diferente en los tejidos según la especie; se denominan A y B. Ambas actúan sobre la dopamina, la tiramina y la triptamina; la A parece que tiene mayor selectividad por la noradrenalina y la serotonina, mientras que la B actúa sobre la β-feniletilamina y la bencilamina, aunque esta relativa selectividad podría ser producto de la mayor presencia intraneuronal de la MAO de tipo A y la abundancia extraneuronal (p. ej., en las células de la glia) del tipo B. En la actualidad existen fármacos inhibidores selectivos de cada uno de los subtipos con interés terapéutico: **clorgilina** y **moclobemida** para la MAO de tipo A (v. cap. 32) y **selegilina** para la MAO tipo B (v. cap. 30). Existen también inhibidores de la COMT, como la **tropolona**, la **entacapona** y la **tolcapona** que empiezan a tener utilidad terapéutica (v. cap. 30).

4.2. Captación celular del transmisor

La captación puede ser neuronal y extraneuronal.

a) Captación neuronal. Se produce principalmente en las terminaciones nerviosas, las cuales captan hasta el 80 % de la noradrenalina recién liberada, reduciendo de ese modo la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de actuar sobre los receptores. Éste es el proceso de *captación de tipo 1*, que se caracteriza por funcionar mediante transporte activo saturable y competible, con estereospecificidad para las formas «(-)». Es inhibido por la cocaína, la anfetamina y otras aminas simpatomiméticas, por algunos antidepresivos tricíclicos del tipo de la serie imipramina y amitriptilina, y por algunos neurolépticos (v. fig. 15-2). La noradrenalina es captada con avidez, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo activamente a los gránulos, donde queda disponible para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso. El sistema, pues, actúa en forma de reciclaje y representa un notable ahorro de transmisor.

En la actualidad se conocen las secuencias y la estructura de las proteínas transportadoras de las diferentes monoaminas y se han aislado los genes que las codifican (v. cap. 3, I, B). El transportador de noradrenalina consta de 617 aminoácidos estructurados en doce segmentos transmembrana y forma parte de una amplia familia de transportadores dependientes de Na^+ y Cl^-. En su funcionamiento habitual, los diferentes transportadores de monoaminas generan un gradiente electroquímico mediante una ATPasa que promueve la entrada de Na^+ junto con el neurotransmisor y la salida de K^+. En condiciones patológicas, como incrementos extracelulares de los niveles de K^+, modificaciones del pH o tras administración de fármacos simpaticomiméticos indirectos, el gradiente puede invertirse provocando la salida del neurotransmisor a través de la misma proteína transportadora.

b) Captación extraneuronal. Otras células no neuronales captan también la noradrenalina y otras aminas por un sistema que posee menor afinidad por las catecolaminas, pero está representado más ampliamente, por lo que tiene gran valor desde el punto de vista cuantitativo: es la *captación de tipo 2*. El transporte es también activo, pero es difícilmente saturable. Es inhibido por los metabolitos metilados, por la fenoxibenzamina y los esteroides. Es más activo para la adrenalina que para la noradrenalina y no presenta estereospecificidad. La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la MAO o por la COMT.

II. RECEPTORES ADRENÉRGICOS: ADRENOCEPTORES

1. Definición y tipos

Son las estructuras moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina y la noradrenalina, y responden transformándola en una respuesta celular específica. A partir de las respuestas obtenidas en diversos órganos a las catecolaminas naturales *adrenalina* y *noradrenalina*, y a la sintética *isoprenalina*, Ahlquist en 1948 clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases, α y β. Se definieron como *receptores* α (α-adrenoceptores) los que eran estimulados por las tres catecolaminas con el orden de potencia: adrenalina > noradrenalina >> isoprenalina, y como *receptores* β (β-adrenoceptores) los que eran estimulados con el orden de potencia isoprenalina > adrenalina > noradrenalina. Así, por ejemplo, la contracción del músculo liso causada por moléculas adrenérgicas es consecuencia de la activación de receptores α, mientras que la relajación del músculo liso o la activación cardíaca son debidas a la activación de receptores β. Posteriormente, se confirmó la existencia de estos receptores por la aparición de fármacos antagonistas que bloquean de una manera selectiva las acciones α (ergotamina y fenoxibenzamina) o las β (dicloroisoprenalina y propranolol). Hoy en día se acepta la existencia de tres tipos principales de receptores adrenérgicos: los α_1, α_2 y β-adrenoceptores cada uno de los cuales presenta a su vez varios subtipos.

Los adrenoceptores son glucoproteínas de membrana de 64-68 kD, cuyas cadenas polipeptídicas (402-525 aminoácidos) poseen secuencias fuera de la célula (terminal-NH_2), en la membrana celular (siete hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal-COOH) (fig. 15-5). Estas estructuras poseen, por un lado, los grupos funcionales para fijar agonistas y, por el otro, los encargados de activar la transducción de señales a través de proteínas G (v. cap. 3).

Los lugares de reconocimiento de los agonistas endógenos (noradrenalina y adrenalina) o exógenos están situados en los segmentos intramembranales de la proteína donde existen aminoácidos específicos capaces de enlazarse a porciones definidas de la molécula agonista. Por ejemplo, el grupo NH_2^+ típico de las catecolaminas forma un enlace con el aminoácido Asp presente habitualmente en el tercer segmento intramembrana de todos los receptores de monoaminas (fig. 15-5). Los lugares de interacción con las correspondientes proteínas G se localizan independientemente de los lugares de interacción con los agonistas y están situados en las porciones intracitoplasmáticas (fig. 15-5).

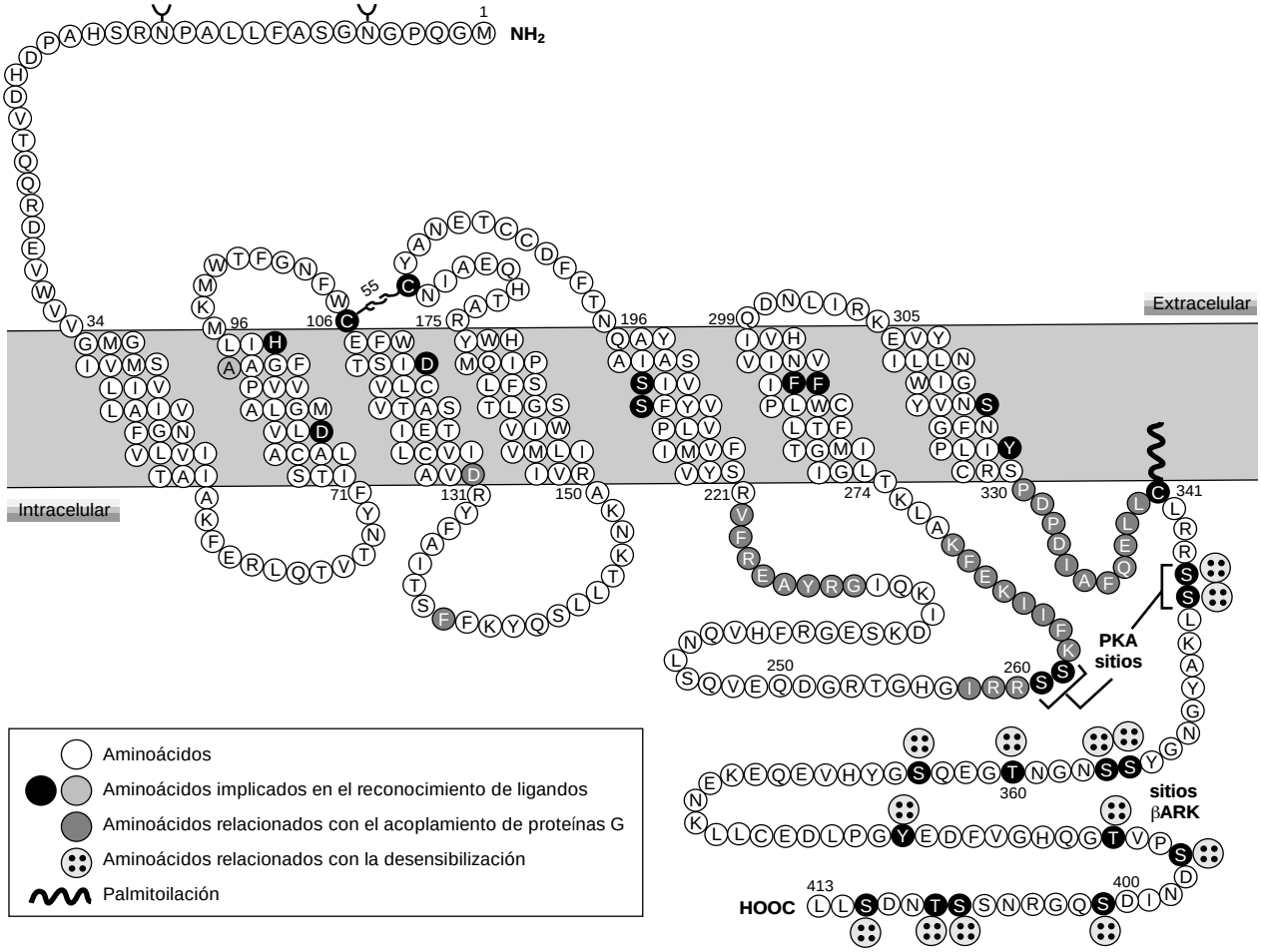
En los adrenoceptores existen además lugares específicos sensibles a la fosforilación por proteín-cinasas del tipo de la PKA y de la proteíncinasa acoplada a proteínas G (GRK) denominada βARK (cinasa del β-adrenoceptor). Estos lugares se sitúan en los segmentos intracelulares (fig. 15-5) y desempeñan un papel funcional en los procesos de desensibilización homóloga y heteróloga (v. 4).

Los receptores α se dividieron inicialmente en dos grupos: α_1 y α_2. En diversos órganos se comprobó que la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas con acción α (pero no los que tenían acción exclusiva β), eran capaces de inhibir la liberación de noradrenalina provocada por estimulación de fibras noradrenérgicas. Esta acción α es presináptica. Sin embargo, no todos los fármacos agonistas α ejercían este efecto y se comprobó la existencia de una buena diferenciación de potencia; por un lado, agonistas α cuya capacidad de inhibir la liberación de noradrenalina tenían el siguiente orden de potencia: clonidina >> α-metilnoradrenalina > adrenalina ⩾ noradrenalina >> fenilefrina = metoxamina y, por el otro, agonistas α cuya capacidad de contraer fibra muscular lisa era: adrenalina > noradrenalina > fenilefrina > α-metilnoradrenalina > clonidina = oximetazolina > isoprenalina = dopamina. A los receptores responsables de la inhibición presináptica se les denominó α_2, y a los del efecto constrictor, α_1. Como se verá posteriormente, existen también receptores α_2 de localización postsináptica (fig. 15-3), por lo que el concepto anatómico se ha sustituido por una clasificación farmacológica y funcional (tabla 15-1).

La existencia de receptores α_1 y α_2 fue confirmada por la aparición de antagonistas específicos (p. ej., prazosina para α_1-adrenoceptores y rauwolscina y yohimbina para los α_2). La caracterización de nuevos subtipos de α-adrenoceptores (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) pone de manifiesto la complejidad de esta familia de receptores, expresión probable de la multitud de funciones asociadas (tabla 15-1).

Los β-adrenoceptores se dividieron inicialmente en dos grupos: β_1 y β_2. Los receptores β_1, que predominan, por ejemplo, en el corazón, se caracterizan por tener una afinidad alta y prácticamente idéntica por la adrenalina

Fig. 15-5. Modelo de la estructura molecular del β_2-adrenoceptor humano. En la parte superior se describen los aminoácidos relacionados con las tres actividades funcionales del receptor: reconocimiento de señal, transmisión del mensaje y fosforilización reguladora de la actividad. En la parte inferior se muestra un esquema del reconocimiento espacial de la adrenalina por el mismo β_2-adrenoceptor.


NH2
Extracelular
Intracelular
PKA
sitios
sitios
βARK
HOOC
Aminoácidos
Aminoácidos implicados en el reconocimiento de ligandos
Aminoácidos relacionados con el acoplamiento de proteínas G
Aminoácidos relacionados con la desensibilización
Palmitoilación

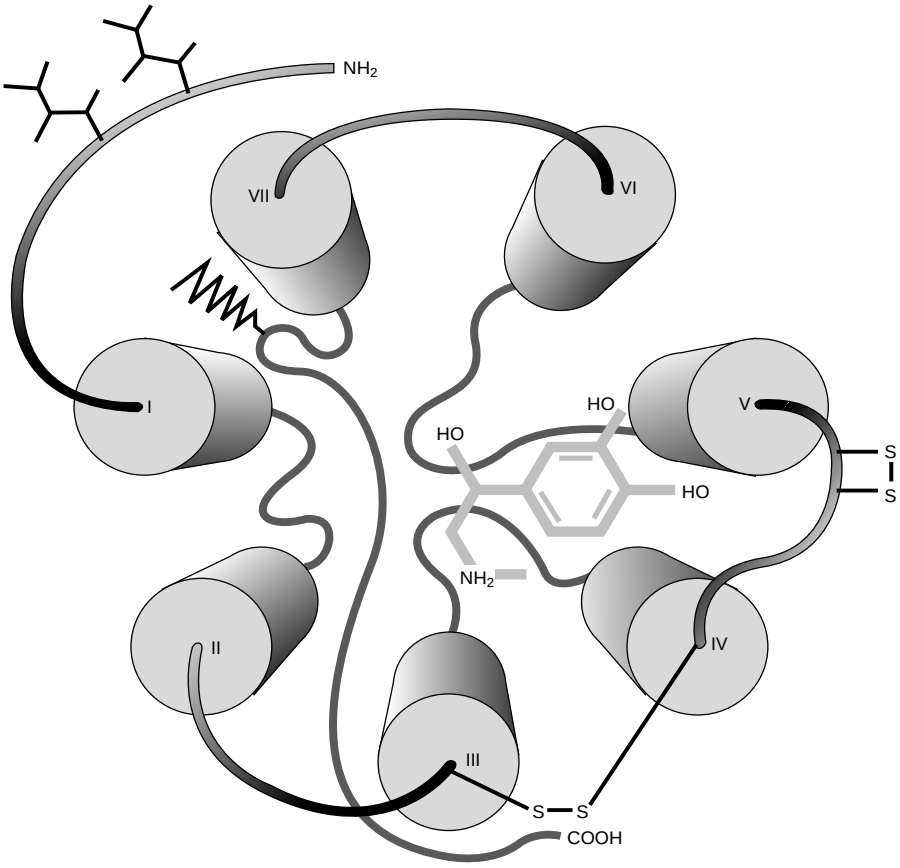

NH2
VII
VI
I
HO
HO
V
HO
S
S
NH2
II
IV
III
S
S
COOH

Tabla 15-1. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de α-adrenoceptores

α_1-Adrenoceptor			α_2-Adrenoceptor		
α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Orden de potencias					
NA ⩾ A >> ISO	A = NA >> ISO	A = NA >> ISO	A ⩾ NA >> ISO	A ⩾ NA >> ISO	A ⩾ NA >> ISO
Agonistas selectivos					
Fenilefrina	Fenilefrina	Fenilefrina	Oximetazolina	Clonidina	Clonidina
Metoxamina	Metoxamina	Metoxamina	Clonidina	Guanabenzo	Guanabenzo
Cirazolina	Cirazolina	Cirazolina	Guanabenzo		
Antagonistas selectivos					
Corinantina	Corinantina	Prazosina	Yohimbina	Yohimbina	Yohimbina
Indoramina	Indoramina		Metoxi-idazoxán	Metoxi-idazoxán	Metoxi-idazo-
5-Metiluradipilo	Cloroetilclonidina			Prazosina	xán
(+) Niguldipino				ARC239	Prazosina
					ARC239
Sistema efector					
G_q	G_q	G_q	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización					
α_{1C}; cromos. 8, 466 aa.	α_{1B}; cromos. 5, 515 aa.	α_{1A}; cromos. 20, 560 aa.	α_{2A}; cromos. 10, 450 aa.	α_{2B}; cromos. 2, 450 aa.	α2c; cromos. 4, 461 aa.

A: adrenalina; ISO: isoprenalina; NA: noradrenalina.

y la noradrenalina; en cambio, los β_2, localizados sobre todo en el músculo liso, tienen unas 10-50 veces mayor afinidad por la adrenalina que por la noradrenalina. Esta subdivisión se confirmó por la existencia de fármacos antagonistas específicos (p. ej., metoprolol para receptores β_1 y butoxamina para los β_2). Más recientemente se ha identificado un nuevo subtipo de β-adrenoceptor (β_3-adrenoceptor) que predomina en tejido adiposo y es unas 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina y presenta escasa afinidad por el propranolol (tabla 15-2).

Tabla 15-2. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de β-adrenoceptores

β-Adrenoceptor		
β_1	β_2	β_3
Orden de potencias		
150 > NA ⩾ A	ISO > A > NA	ISO = NA > A
Agonistas selectivos		
Noradrenalina	Procaterol	
Xamoterol	Terbutalina	
Dobutamina		
Antagonistas selectivos		
Alprenolol	Alprenolol	Alprenolol
Propranolol	Propranolol	Propranolol
Betaxolol	α-Metilpropranolol	Bupranolol
Atenolol	Butoxamina	
Sistema efector		
G_s	G_s	G_s
Gen y localización		
β_1, 477 amino-ácidos	β_2, 413 amino-ácidos	β_3, 408 amino-ácidos

2. Localización de los receptores adrenérgicos

En la tabla 15-3 se exponen las localizaciones de los diversos receptores adrenérgicos y los principales efectos que derivan de su activación. Los estudios de carácter fisiológico con agonistas y antagonistas permitieron localizar inicialmente los sitios sensibles a los fármacos adrenérgicos y establecer el tipo de receptor, de acuerdo con la respuesta obtenida y su comportamiento frente a un antagonista. Los estudios de fijación mediante radioligandos agonistas o antagonistas corroboraron el tipo de receptor implicado, pero, además, han permitido localizar e identificar receptores adrenérgicos en sitios insospechados (p. ej., plaquetas o linfocitos), y mostrar que en un mismo órgano efector coexisten varios subtipos en diversa proporción. Así, lo más frecuente es que un órgano posea receptores β_1 y β_2; lo que varía es la proporción en que éstos se encuentran. De acuerdo con este principio, el corazón tiene mayor número de receptores β_1 que β_2, mientras que el útero tiene más β_2 que β_1; por esta razón, la respuesta del primero es β_1 y la del segundo es β_2. También suelen coexistir los receptores α_1 y α_2, si bien su localización y proporción varían; así, las plaquetas sólo po-

seen receptores α_2, los hepatocitos y las células de la glándula parótida poseen más α_1 que α_2, y diversos órganos con músculo liso presentan una proporción similar de α_1 y α_2.

Se ha propuesto que los α_1 y β_1-adrenoceptores están claramente localizados en la membrana postsináptica de las sinapsis noradrenérgicas y su función sería recibir la señal de la noradrenalina liberada en la terminación. En cambio, los α_2 y β_2-adrenoceptores que son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina, estarían más en contacto con las catecolaminas circulantes (en especial, la adrenalina circulante que es liberada en la médula suprarrenal); de ahí que, en general, su localización sea con más frecuencia extrasináptica, en tejidos o en células que reciben escasa o nula inervación directa. Los receptores α_2 y β_2 tienen, además, una localización presináptica en las terminaciones noradrenérgicas, cuya función podría ser inhibir (α_2) o facilitar (β_2) la liberación de noradrenalina (fig. 15-3).

3. Mecanismos moleculares en respuesta a la activación β-adrenérgica

El β-adrenoceptor es uno de los receptores asociados al sistema de la adenililciclasa, descrito en el capítulo 3, situado en la membrana celular. Cuando un agonista β ocupa su sitio de reconocimiento acoplado a una proteína G_s, inicia un proceso que termina en la activación de la adenililciclasa, enzima que estimula la formación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) (v. cap. 3) y la consiguiente activación de la proteín-cinasa AMPc-dependiente (proteín-cinasa A, PKA), la cual se encargará de fosforilar otras proteínas intracelulares, unas de naturaleza enzimática y otras de naturaleza estructural.

De acuerdo con la función de dichas proteínas, variará el efecto resultante de la activación β-adrenérgica. Algunas de ellas son enzimas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico; otras forman parte o guardan relación con canales iónicos de la membrana celular, merced a lo cual modulan con diverso signo el potencial de acción; con mucha frecuencia, la fosforilación se realiza en proteínas que regulan el movimiento de Ca^{2+}, tanto a través de la membrana celular como entre los diversos compartimientos intracelulares. El movimiento de Ca^{2+} y su ulterior incorporación a proteínas especialmente dispuestas a fijarlo originarán, según las células implicadas, importantes procesos, como modificaciones de los potenciales de acción, alteraciones en el grado de contracción de diversas proteínas contráctiles y cambios en los procesos de secreción. La fijación a proteínas reguladoras polivalentes, entre las que destaca la calmodulina, repercutirá sobre el estado funcional de otras muchas enzimas, incluidas las proteín-cinasas. Por último, deben tenerse en cuenta los efectos a largo plazo del AMPc, a través de las acciones desencadenadas en el núcleo celular (v. cap. 3 y fig. 3-20).

En el caso del *músculo liso*, la activación β-adrenérgica provoca relajación muscular. En los vasos puede deberse a un aumento de la permeabilidad para el K^+ con la consiguiente hiperpolarización de la membrana. En otros órganos, la relajación puede deberse a que el AMPc activa la PKA y ésta fosforila enzimas relacionadas con el estado de relajación de las fibras de miosina.

En el miocardio, la estimulación β-adrenérgica provoca un aumento del AMPc y de la PKA (fig. 15-6). Esto explica claramente el incremento de la glucogenólisis (v. más adelante), pero no se conocen todavía los pasos precisos a través de los cuales el AMPc estimula la actividad miotropa y cronotropa. Sin embargo, la participación de una proteíncinasa es evidente porque la activación β-adrenérgica es imitada por la inyección de la subunidad catalítica de la PKA. Se han propuesto las siguientes hipótesis:

a) La PKA provoca la fosforilación de una proteína perteneciente al canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje; como consecuencia se favorece la apertura del canal y la entrada de Ca^{2+} en la célula; la acción adrenérgica consistiría, pues, en aumentar el número de canales de Ca^{2+} que se abren, o bien en aumentar la probabilidad de que se encuentren abiertos en un momento determinado. El aumento de la corriente de Ca^{2+} favorece posteriormente la movilización de Ca^{2+} intracelular, por ejemplo, en el retículo endoplásmico. La proteína G_s de la adenililciclasa es capaz, asimismo, de estimular directamente el canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje (v. cap. 3).

b) El AMPc produce la fosforilación de una proteína del retículo sarcoplásmico, el fosfolambano, y con ello estimula la velocidad inicial de transporte de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, quedando más Ca^{2+} disponible para la siguiente contracción; ello explicaría por qué los agonistas β-adrenérgicos no sólo aumentan la velocidad de contracción, sino también la de relajación.

c) El AMPc produce asimismo la fosforilación de una fracción de troponina (Tn I) que reduce la afinidad por el Ca^{2+} y favorece también con ello la relajación del miocardio (v. cap. 35, I, 3).

En cuanto a la actividad cronotropa, se considera que el aumento de la corriente de Ca^{2+} generado por el AMPc es el responsable del incremento de la pendiente de la fase 4 en los nodos sinusal y auriculoventricular, explicándose así el aumento de la automaticidad y de la velocidad de conducción cardíacas (v. cap. 35).

La actividad fosforilante de la PKA se extiende a otras muchas proteínas y enzimas intracelulares (v. cap. 3). La fosforilación de la fosforilasa implica su activación y la consiguiente estimulación de la *glucogenólisis*; mientras que la fosforilación de la glucógeno-sintetasa determina su inhibición. En conjunto, pues, facilita la hiperglucemia y el consumo de glucógeno.

En el *sistema nervioso*, la activación del AMPc y la siguiente fosforilación de determinadas proteínas y enzimas origina modificaciones, tanto en la membrana como en el interior de la neurona. En la membrana se pueden manifestar en forma de cambios en la conductancia de distintos iones, lo que originará modificaciones de diverso signo en la polaridad de la membrana (despolarización o hiperpolarización), con la consiguiente repercusión en la actividad neuronal, que podrá ser estimulada o inhibida. En el interior de la neurona, la PKA fosforila a una proteína asociada a la sinapsis, la sinapsina I, que interviene en procesos de liberación de neurotransmisores; también influye sobre la activación o inhibición de enzimas específicas para la síntesis de neurotransmisores, como son la tirosina-hidroxilasa y la triptófano-hidroxilasa.

4. Mecanismos moleculares en respuesta a la activación α-adrenérgica

4.1. Activación α_1

El α_1-adrenoceptor es un receptor acoplado a la proteína G_q y asociado al sistema de la fosfolipasa C, descrito en el capítulo 3, situado en la membrana celular, que provoca la formación de dos moduladores: el inositoltrifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) (fig. 15-6). Así, la respuesta molecular se caracteriza principalmente por el aumento y la movilización de Ca^{2+} intracelular en determinadas estructuras.

Tabla 15-3. Localización de α y β-adrenoceptores y respuestas a su activación[a]

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Músculo liso				
Arterial (piel, mucosas, esplácnico, pulmonar, cerebral, salival)	*Constricción*	Constricción		
Arterial (muscular, coronarias)	Constricción	Constricción		*Relajación*
Venoso	Constricción	Constricción		Relajación
Pilomotor	Contracción			
Bronquial	Contracción			*Relajación*
Uterino	Contracción ($\alpha_1 = \alpha_2$)			*Relajación* (a término)
Dilatador del iris	*Contracción*			
Detrusor				Relajación
Trígono y esfínter	Contracción			
Conducto deferente	Contracción			
Membrana nictitante	Contracción			
Cápsula esplénica	Contracción			Relajación
Gastrointestinal	Contracción	Relajación		Relajación
Próstata	Contracción			
Músculo estriado			Aumento del temblor	
Corazón				
Nodo SA			*Aumento de la frecuencia*	Aumento de la frecuencia
Focos ectópicos			*Aumento de la velocidad de conducción, automaticidad en focos ectópicos*	
Tejido de conducción				
Células contráctiles	Aumento de la contractilidad		*Aumento de la contractilidad*	
Sistema nervioso periférico				
Terminal colinérgico		Inhibición de la liberación de AC		
Terminal noradrenérgico		Inhibición de la liberación de NA		Estimulación de la liberación de NA
Glanglios simpáticos				
Hiperpolarización				
Sistema nervioso central				
		Inhibición de la liberación de neurotransmisores		
		Hipotensión arterial		
Hepatocito				
	Estimulación de la glucógeno-fosforilasa; inhibición de la glucógeno-sintetasa			*Estimulación de la glucógeno-fosforilasa; inhibición de la glucógeno-sintetasa*
Adipocito				
		Inhibición de la lipólisis	*Estimulación de la lipólisis ($\beta_3 > \beta_1$)*	

Tabla 15-3. (*Continuación.*)

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Plaquetas		Inducción de la agregación		
Endotelio vascular		Liberación de óxido nítrico		
Células β del páncreas		*Inhibición de la secreción de insulina*		Estimulación de la secreción de insulina
Aparato yuxtaglomerular		Inhibición de la secreción de renina	*Estimulación de la secreción de renina*	
Secreción nasal	Inhibición de la secreción			
Secreción bronquial	Inhibición de la secreción			
Mastocitos				Inhibición de la liberación de autacoides
Células ciliares				Estimulación del movimiento ciliar
Glándula pineal			Estimulación de la liberación de melatonina	
Neurohipófisis			Estimulación de la liberación de ADH	

[a] Las respuestas en cursiva indican acción preferente.

Esto puede deberse al aumento en la penetración del Ca^{2+} extracelular, como consecuencia de la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes del receptor en la membrana, o bien a la liberación del Ca^{2+} asociado a estructuras membranosas intracelulares, como mitocondria, retículo sarcoplásmico, membrana citoplasmática, etc., o por una combinación de ambos mecanismos. El aumento de Ca^{2+} intracelular desencadena sucesos múltiples consecutivos a la fijación de Ca^{2+} a diversos tipos de proteínas (v. cap. 3). El IP_3 es el responsable de estos efectos y para ello actúa sobre receptores específicos situados sobre las membranas de las estructuras intracelulares mencionadas. El DAG es capaz de activar la proteín-cinasa C (PKC) la cual también puede ser activada por Ca^{2+}. La PKC es capaz de promover la fosforilización de diversas proteínas con funciones de receptores, bomba de iones, etc.

La estimulación de los α_1-adrenoceptores puede llevar a la activación de otros sistemas de segundos mensajeros, como la fosfolipasa A_2 y la fosfolipasa D, encargadas de iniciar la síntesis de prostanoides y de ácido fosfatídico, respectivamente (v. cap. 3).

4.2. Activación α_2

La respuesta molecular se caracteriza por su capacidad de asociarse a una proteína G_i, inhibir la adenililciclasa y reducir la concentración de AMPc (figura 15-6). Su acción, por lo tanto, es contraria a la provocada por la activación de los β-adrenoceptores. Lógicamente, las respuestas fisiológicas tendrán el signo opuesto al mostrado por la activación β, al menos en las células que posean ambos tipos de receptores: inhibición de la lipólisis, inhibición de la secreción de insulina, inhibición de la liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa, contracción de la fibra muscular lisa, etc.

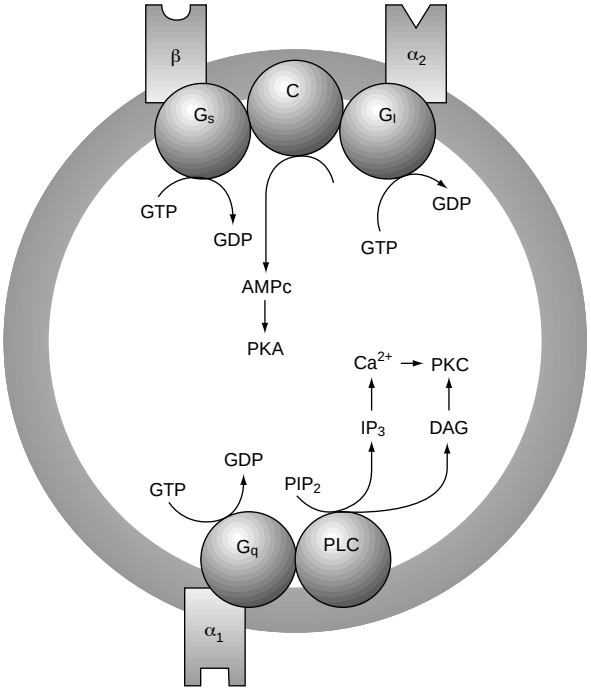


Fig. 15-6. Principales receptores adrenérgicos con sus correspondientes sistemas de transducción. Las proteínas reguladoras G acopladas al guanosintrifosfato (GTP) se clasifican sobre la base de sus efectos estimuladores (G_s) o inhibidores (G_i) sobre la actividad de la unidad catalítica (C) de la adenililciclasa. La proteína G_q reguladora de la fosfolipasa C (PLC) facilita la hidrólisis del fosfatidilinositol (PIP_2) en diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3). La proteín-cinasa A (PKA) y la proteín-cinasa C (PKC) son enzimas efectoras cuya actividad es generada o inhibida por los sistemas de segundo mensajero (AMPc, PLC, Ca^{2+}). AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; GDP: guanosindifosfato.

Desde diversos puntos de vista la acción α_2 es idéntica, pero contraria, a la β. En efecto, también se forma un complejo ternario, compuesto por agonista-receptor-proteína reguladora G (v. fig. 3-14), que corresponde al estado de receptor de alta afinidad; la presencia de GTP reduce igualmente la afinidad de los agonistas al receptor, mientras que no modifica la de los antagonistas. El GTP es necesario para que el agonista α_2 inhiba la adenililciclasa. La diferencia entre el efecto estimulador de la acción β y el efecto inhibidor de la acción α_2 estriba en el tipo de proteína reguladora (G_s o G_i) afectada por la interacción del ligando con su proteína receptora. La inhibición de la adenililciclasa generará, obviamente, modificaciones de los niveles de la PKA activa y como consecuencia, la regulación de la actividad fosforilante de esta cinasa. Otros sistemas acoplados a los α_2-adrenoceptores pueden ser la inhibición de los canales de Ca^{2+} dependiente de proteínas inhibitorias G_o o la estimulación del intercambio Na^+/H^+ presente en algunos tejidos como las plaquetas.

En el músculo liso vascular los α_2-receptores coexisten con los α_1 y provocan también contracción, pero existen diferencias entre uno y otro tipo de activación. Como ya se ha indicado, los receptores α_2 al parecer son más abordables para las catecolaminas circulantes que la noradrenalina liberada en la terminación. A diferencia de la activación α_1, parece provocar la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, favoreciendo así la entrada del Ca^{2+} extracelular; de hecho, la respuesta contráctil a la estimulación α_2 puede ser bloqueada por los fármacos antagonistas de la entrada de Ca^{2+} (diltiazem o nifedipino), lo que no ocurre con la respuesta a la estimulación α_1.

Se ha comprobado, igualmente, que la activación de los α_2-adrenoceptores presinápticos provoca la apertura de diferentes tipos de canales de K^+ y la consiguiente hiperpolarización celular. En ocasiones, este proceso es dependiente de Ca^{2+}, pero en otras se debe a un acoplamiento directo del canal a la proteína G_o activada por el α_2-adrenoceptor. Este mecanismo posiblemente es el responsable de la inhibición presináptica mediada por estos receptores.

5. Regulación de receptores adrenérgicos

La exposición prolongada de los adrenoceptores a los agonistas endógenos o exógenos ocasiona, en muchas ocasiones, una disminución de las respuestas observadas. Este fenómeno se denomina desensibilización o taquifilaxia. Se ha involucrado el desacoplamiento entre los adrenoceptores y las correspondientes proteínas G como uno de los mecanismos subyacentes al fenómeno de desensibilización. El desacoplamiento entre el receptor y la proteína G se produce como consecuencia de la fosforilación del receptor a la altura de ciertos aminoácidos de los segmentos intracelulares de la cadena peptídica (fig. 15-5).

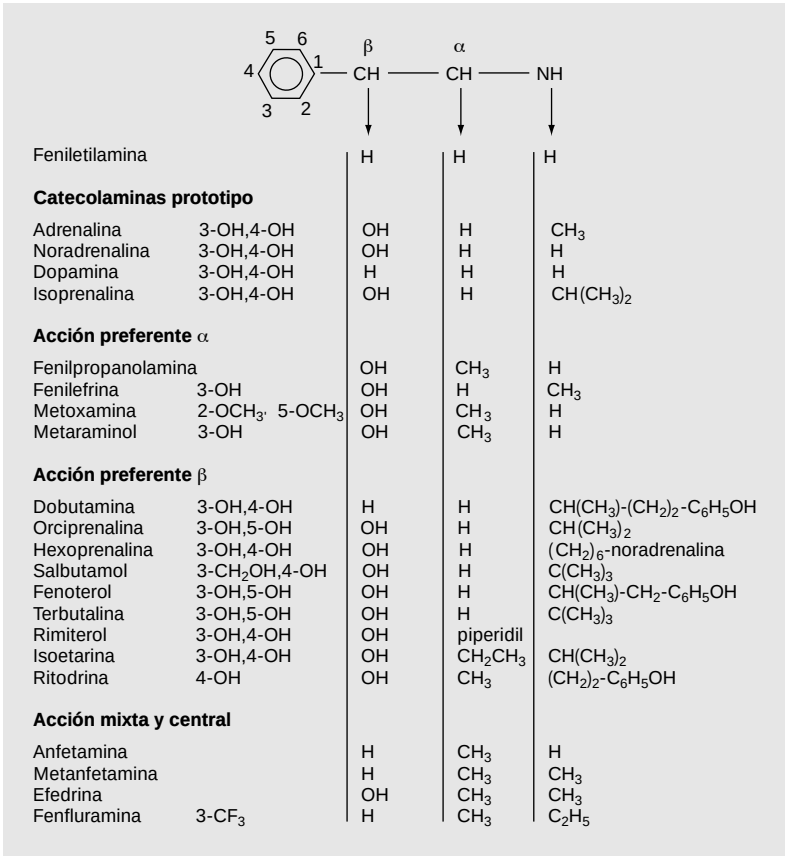
La fosforilación se produce como consecuencia de la actividad de dos proteín-cinasas, la PKA y la proteín-cinasa acoplada a proteínas G (GRK) denominada βARK (cinasa del β-adrenoceptor). Mientras que la respuesta de la PKA representa el desacoplamiento de la proteína G, la fosforilación mediante la βARK afecta el estado del receptor activado por agonistas y facilita la fijación de otra proteína denominada β-arrestina, la cual compite con la proteína G por la interacción con el receptor (v. fig. 3-23). El fenómeno de fosforilación mediante la βARK permite el secuestro y la interiorización del receptor hacia el interior de la célula, alejándolo de la posibilidad de interacción con moléculas del agonista y llevando a una menor respuesta funcional del sistema.

El fenómeno de la desensibilización puesto en marcha por la interacción repetida y sostenida de un agonista con un adrenoceptor puede afectar las funciones dependientes de ese mismo tipo de receptor, denominándose desensibilización homóloga. Sin embargo, la fosforilación mediada por la PKA y por la βARK puede afectar, dada su inespecificidad, diversos receptores, algunos de ellos diferentes del originalmente estimulado. Este fenómeno se denomina desensibilización heteróloga.

III. FÁRMACOS α Y β-ADRENÉRGICOS

1. Concepto y características principales

Al fijarse y activar los α y β-adrenoceptores, estos fármacos provocan respuestas similares a las que se consiguen por estimulación de los nervios posganglionares simpáticos o de la médula suprarrenal. Una minoría de ellos ejerce la acción adrenérgica por liberar la noradrenalina de las terminaciones simpáticas en forma activa, por lo que se denominan adrenérgicos de acción indirecta.



Feniletilamina		H	H	H
Catecolaminas prototipo				
Adrenalina	3-OH,4-OH	OH	H	CH_3
Noradrenalina	3-OH,4-OH	OH	H	H
Dopamina	3-OH,4-OH	H	H	H
Isoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Acción preferente α				
Fenilpropanolamina		OH	CH_3	H
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H
Acción preferente β				
Dobutamina	3-OH,4-OH	H	H	$CH(CH_3)$-$(CH_2)_2$-C_6H_5OH
Orciprenalina	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Hexoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$(CH_2)_6$-noradrenalina
Salbutamol	3-CH_2OH,4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Fenoterol	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)$-CH_2-C_6H_5OH
Terbutalina	3-OH,5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Rimiterol	3-OH,4-OH	OH	piperidil	
Isoetarina	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$
Ritodrina	4-OH	OH	CH_3	$(CH_2)_2$-C_6H_5OH
Acción mixta y central				
Anfetamina		H	CH_3	H
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3
Efedrina		OH	CH_3	CH_3
Fenfluramina	3-CF_3	H	CH_3	C_2H_5

Fig. 15-7. Principales fármacos adrenérgicos derivados de la feniletilamina.

Los fármacos prototipo que sirvieron para definir las acciones y diferenciar los tipos y subtipos de receptores, son las catecolaminas naturales, adrenalina y noradrenalina, y la sintética isoprenalina. La otra catecolamina natural, la dopamina, constituye un elemento particular que se estudiará por separado más adelante en este capítulo (v. IV). A partir de ellas, y por modificaciones diversas del anillo fenilo o de la cadena lateral, se obtuvieron numerosos fármacos simpatomiméticos que pueden considerarse derivados de la fórmula general feniletilamina. En la figura 15-7 se expone la estructura química de los principales fármacos. Las diversas sustituciones originan cambios, tanto en la potencia del fármaco en relación con las catecolaminas naturales, como en la afinidad por los receptores.

Muchos de los fármacos activan, en mayor o menor grado, ambos tipos de receptores; sin embargo, algunos muestran una selectividad específica por los receptores α o por los β, e incluso existen agonistas específicos de los α_1 y α_2-adrenoceptores, y fármacos con mayor capacidad de activar receptores β_2 que β_1. Esta especificidad, sin embargo, puede ser relativa y sólo apreciable a dosis pequeñas, ya que a dosis altas aparece la contaminación propia de la activación de otros receptores.

Puesto que los efectos mediados por la activación de los α-adrenoceptores pueden ser opuestos a los mediados por la activación de los β, según se aprecia en la tabla 15-3, el resultado final puede ser aleatorio y depender de la dosis, de la afinidad por cada tipo de receptor, de la sensibilidad individual y de la importancia cuantitativa que uno de los efectos tenga en la respuesta final. El efecto se complica si se tiene en cuenta que los efectos conseguidos por los fármacos originan respuestas reflejas de signo, a veces, contrario que interfieren el resultado final.

La descripción de los efectos farmacológicos provocados por cada fármaco debe hacerse en función del receptor que active y de las acciones farmacológicas tributarias de ese receptor, de acuerdo con los datos expuestos en las tablas 12-1 y 15-3. Se describirán con más detalle las acciones de la adrenalina porque, aunque terapéuticamente su uso ha quedado muy restringido, sus acciones son muy llamativas y constituyen buenos elementos de análisis y de comparación.

A. CATECOLAMINAS

1. Acciones farmacológicas de la adrenalina

Es un estimulante muy potente de los receptores α y β.

1.1. Sistema cardiovascular

Tanto el corazón como los vasos poseen abundantes α y β-adrenoceptores. En general, los receptores β suelen ser más sensibles que los α, por lo que responden a dosis menores de fármaco, de ahí que las concentraciones pequeñas, como las que se consiguen en inyección subcutánea, produzcan acciones predominantemente β, mientras que en inyección intravenosa rápida provoque también intensas acciones α.

En el corazón, la adrenalina incrementa la frecuencia cardíaca sinusal, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción (acción β_1); la sístole es más corta, siendo más rápidas la contracción y la relajación del miocardio. La taquicardia sinusal se debe al aumento de la pendiente de despolarización de la fase 4 (v. cap. 38); aumenta también la velocidad de despolarización de la fase 0 y acorta la duración del potencial de acción y el período refractario. La conducción AV es más rápida. Este conjunto de efectos contribuye a incrementar el volumen minuto y la presión arterial sistólica y, simultáneamente, aumenta el consumo de O_2 del miocardio. A dosis altas aumenta la automaticidad en el tejido de conducción, por la despolarización espontánea de células no sinusales en el sistema de excitación y conducción, dando origen a extrasístoles y otras arritmias cardíacas (acción β_1).

Produce vasodilatación de las arteriolas del área muscular, de las coronarias y de otros territorios (acción β_2); como consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo y reduce la presión diastólica que, por mecanismo reflejo, origina taquicardia. Este efecto es el que predomina a dosis bajas de adrenalina (0,01-0,1 μg/kg/min IV). Pero a dosis altas (superiores a 0,1 μg/kg/min IV) activa los receptores α_1 y α_2 de las arteriolas de la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal; en consecuencia se produce una elevación de la presión arterial, preferentemente de la diastólica. También en los vasos venosos provoca constricción, que facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole. Como a la dosis necesaria para producir activación α (vascular) se produce intensa estimulación β (cardíaca y vascular), pero las consecuencias de la vasoconstricción predominan sobre las de la dilatación, se apreciará aumento de la resistencia periférica total con elevación de la presión arterial sistólica en mayor grado que la de la diastólica, aumento de la presión diferencial y taquicardia (fig. 15-8). Si la hipertensión arterial es intensa, puede originar bradicardia refleja, a la que se pueden sumar extrasístoles.

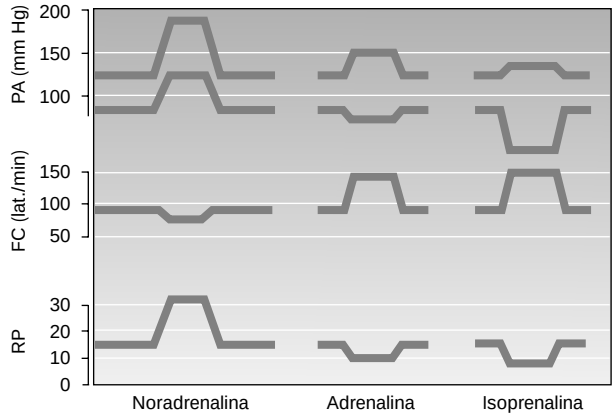


Fig. 15-8. Representación esquemática de los efectos cardiovasculares tras inyección intravenosa de noradrenalina, adrenalina e isoprenalina. FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; RP: resistencia periférica.

La activación excesiva y prolongada del miocardio resulta peligrosa, tanto por el incremento inadecuado del consumo de O_2 como por las microlesiones que pueden aparecer en los vasos y en las miofibrillas.

1.2. Músculo liso

En el árbol bronquial produce una poderosa broncodilatación (acción β_2), que contrarresta la constricción que puede ser provocada por múltiples causas. Esta acción es la base de su utilización en el asma bronquial (v. cap. 42). A ello se suma la acción descongestionante por producir vasoconstricción en la mucosa de las vías respiratorias y en la circulación pulmonar.

En el útero humano grávido y a término reduce la frecuencia de contracciones (acción β_2). En la vejiga urinaria relaja el detrusor (acción β) y contrae el esfínter y el trígono (acción α). En el iris contrae el músculo radial (acción α) y provoca midriasis. En el tracto gastrointestinal predomina la acción relajadora (β) sobre la contractora (α); a este efecto en el músculo liso se suma la acción inhibidora de la liberación de acetilcolina en células del plexo entérico (acción α_2).

1.3. Efectos metabólicos

En los hepatocitos, la activación de los β-adrenoceptores con la consiguiente producción de AMPc y la activación de los α_1-adrenoceptores desencadenan importantes efectos metabólicos (fig. 15-9). En el hígado, el AMPc activa la PKA cuya unidad catalítica se encarga de: *a)* fosforilar la glucógeno-sintetasa; de este modo la inactiva e impide la incorporación de unidades de glucosa en glucógeno y *b)* fosforilar y activar una fosforilasa-cinasa, que a su vez se encarga de fosforilar y activar la glucógeno-fosforilasa, enzima que convierte el glucógeno en glucosa-1-fosfato.

El resultado del incremento de la glucogenólisis es un aumento de la salida de glucosa del hígado a la sangre (hiperglucemia) y un aumento del metabolismo en el músculo con producción de ácido láctico (hiperlactacidemia).

A ello se suma el aumento de la gluconeogénesis, y la acción sobre la secreción de insulina en el páncreas; esta última es dual, facilitadora (acción β_2) e inhibidora (acción α_2), pero *in vivo* predomina la acción inhibidora, por lo que disminuye la secreción de insulina y ello favorece la hiperglucemia.

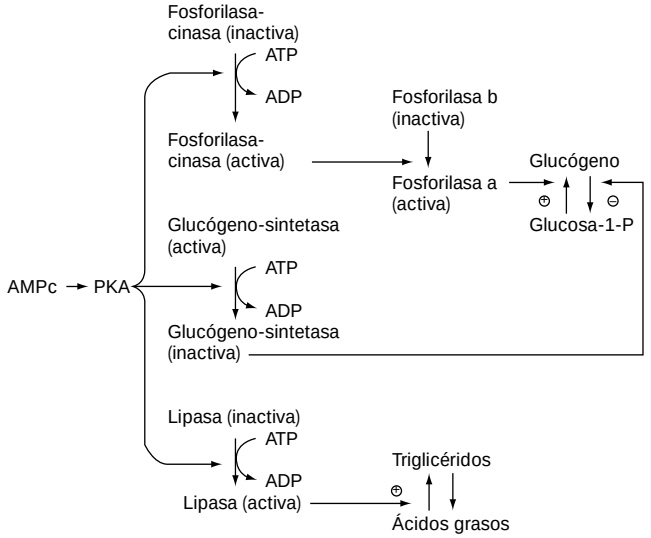


Fig. 15-9. Regulación del metabolismo del glucógeno y de los triglicéridos por medio del AMPc.

Por último, la PKA fosforila y activa también la triglicérido-lipasa, favoreciendo así la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres. Probablemente, esta acción estimula la oxidación de sustratos aumentando el consumo de O_2 y la producción de calor.

De manera pasajera, la adrenalina estimula la liberación de K^+ desde el hígado hasta el plasma, produciendo hiperpotasemia; el ion es captado por el hígado y el músculo, y la caliemia desciende por períodos mas prolongados.

1.4. Músculo estriado

En el músculo estriado, la adrenalina produce una acción compleja. Por una parte, puede actuar a la altura de la terminación presináptica motora y facilitar la liberación de acetilcolina en la placa motriz (acción α). Por la otra, además, actúa directamente sobre la fibra muscular a través de un mecanismo preferentemente β. La acción consiste en: *a)* acortar el estado activo del músculo rojo (de contracción lenta), como consecuencia de la facilitación del secuestro de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico y *b)* facilitar la descarga de los husos musculares. La consecuencia de estas acciones es la producción de temblor muscular, hecho que aparece con frecuencia al administrar adrenalina y otros agonistas β_2.

1.5. Sistema nervioso central

Aunque el SNC contiene abundantes α y β-adrenoceptores, la adrenalina no provoca efectos llamativos porque atraviesa mal la barrera hematoencefálica. Puede producir desasosiego, cefalea, aprensión y temblor, aunque algunos de estos efectos se deben a sus acciones periféricas.

2. Acciones farmacológicas de la noradrenalina

Difieren parcialmente de las de la adrenalina porque su espectro de activación de los adrenoceptores es algo distinto. A las dosis habituales (2-20 µg/min IV) carece de actividad β_2, mantiene la actividad β_1 cardíaca y es un potente activador α. En consecuencia produce intensa vasoconstricción en la piel, mucosas y área esplácnica, incluida la circulación renal, tanto de arteriolas como de vénulas. Al no provocar vasodilatación β_2, aumenta la resistencia periférica y la presión diastólica (fig. 15-8). La acción cardíaca también es intensa y similar a la de la adrenalina: aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen minuto y la presión sistólica. Pero la hipertensión producida provoca con frecuencia bradicardia refleja y el aumento de la poscarga puede ejercer un efecto negativo sobre el gasto cardíaco.

El flujo sanguíneo en los diversos órganos está disminuido por la vasoconstricción, lo que facilita el metabolismo anaerobio y la producción de metabolitos ácidos. El flujo renal puede verse comprometido si la vasoconstricción es intensa o el sujeto se encuentra en un estado inicial de hipotensión, lo que hace disminuir la filtración glomerular.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, como la hiperglucemia, pero aparecen a dosis elevadas. Por vía intradérmica produce sudoración. Tampoco pasa bien la barrera hematoencefálica, por lo que apenas genera acciones centrales.

3. Acciones farmacológicas de la isoprenalina

Es una catecolamina sintética que posee un grupo N-isopropilo en la cadena lateral (fig. 15-7). Sus acciones se caracterizan por depender de manera casi exclusiva de la activación de los β_1 y β_2-adrenoceptores en todos los territorios. Su escasa acción α se manifiesta sólo en presencia de bloqueo β.

En el sistema cardiovascular (0,01-0,1 µg/kg/min IV) se combina la estimulación cardíaca, que produce taquicardia y aumento de la contractilidad, con la vasodilatación de amplios territorios vasculares. En consecuencia tiende a elevarse la presión sistólica y a descender la diastólica, lo que produce un aumento de la presión diferencial y una pequeña reducción de la presión arterial media (fig. 15-8), pero si el estado circulatorio está previamente comprometido y el volumen minuto es escaso, la vasodilatación puede provocar una grave caída de la presión arterial.

En los órganos que poseen fibra muscular lisa las acciones son muy manifiestas: dilatación bronquial utilizable en casos de broncospasmo, inhibición de la contracción uterina en el útero grávido y a término; reducción del tono y la motilidad del tracto gastrointestinal.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, pero provoca menor grado de hiperglucemia porque, al no ejercer acciones α sobre el páncreas, no inhibe

la secreción de insulina. Libera ácidos grasos y tiene intensa actividad calorígena.

4. Características farmacocinéticas

La absorción de las tres catecolaminas por vía oral es mala porque son metabolizadas con rapidez en el tracto gastrointestinal y durante el primer paso por el hígado. La metabolización se debe principalmente a la COMT y a la MAO (fig. 15-4), aunque la isoprenalina es poco sensible a la MAO. La adrenalina y la noradrenalina son captadas además por las terminaciones simpáticas y por otras células (v. I, 4), no así la isoprenalina. Por todos estos motivos, la semivida es de muy pocos minutos.

Por vía subcutánea se absorbe bien la isoprenalina, en menor grado la adrenalina y muy mal la noradrenalina debido a la vasoconstricción, que llega a producir necrosis tisular. Como la acción es muy rápida, pero muy corta, es necesario utilizar la infusión intravenosa lenta en soluciones muy diluidas. La vía inhalatoria es útil en el caso de la isoprenalina y la adrenalina, para que ejerzan sus acciones bronquiales con relativa especificidad (v. cap. 42).

5. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son signos de hiperactividad adrenérgica, cuya intensidad depende de la dosis y del estado previo de la función cardiovascular. El hipertiroidismo aumenta notablemente la respuesta adrenérgica. La intensa activación β cardíaca puede provocar taquicardia sinusal excesiva y arritmias, desde extrasístoles hasta taquicardias e incluso fibrilación ventricular; pueden aparecer palpitaciones que provocan intenso desasosiego en el paciente. La vasoconstricción origina fenómenos necróticos locales y la hipertensión arterial exagerada puede desencadenar hemorragias cerebrales o en otros órganos. La vasodilatación de la isoprenalina puede originar enrojecimiento de la cara e hipotensión, con los correspondientes signos de carácter reflejo. A nivel ocular, la adrenalina tópica puede generar pigmentación corneal y trastornos de la visión tras tratamientos prolongados.

La adrenalina puede causar sensaciones de intranquilidad, ansiedad, tensión, miedo, cefalea, vértigo, palidez, dificultades respiratorias y palpitaciones. La isoprenalina puede producir temblor fino. Especial cuidado debe tenerse en enfermos con hipertiroidismo, ángor, arritmias, hipertensión y en los ancianos.

Las *interacciones* pueden ser peligrosas por su repercusión sobre el ritmo cardíaco. Aumentan la respuesta a la acción adrenérgica (hipersensibilidad) algunos anestésicos generales (halotano, éter y ciclopropano), los inhibidores de la recaptación de adrenalina y noradrenalina (antidepresivos tricíclicos) y los inhibidores de la MAO, ya que ambos aumentan la disponibilidad de catecolaminas, y la digoxina y la quinidina por las alteraciones provocadas en el potencial de las células excitables cardíacas, especialmente en aquéllas en situación isquémica. La administación de adrenalina debe evitarse en pacientes tratados con bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos debido a la potenciación de los efectos vasoconstrictores mediados por α_1-adrenoceptores. La indometacina puede potenciar los efectos de la adrenalina mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, llevando a cuadros de hipertensión arterial grave.

B. OTROS AGONISTAS α

1. De acción preferente α_1

1.1. Simpaticomiméticos de aplicación sistémica y tópica

La **fenilefrina**, la **metoxamina**, la **fenilpropanolamina** y la **etilefrina** (etiladrianol) son feniletilaminas, mientras que la **cirazolina** es un derivado imidazolínico. Todas ellas actúan de manera preferente sobre α_1-adrenoceptores, por lo que provocan vasoconstricción intensa, de mayor duración que la de la noradrenalina, y aumento de la presión arterial. Con frecuencia provocan bradicardia refleja. Se absorben por vía oral y se pueden administrar por diversas vías, incluida la tópica sobre mucosas. La etilefrina puede activar también ligeramente los β-adrenoceptores; su acción hipertensora es prolongada, existiendo además una forma galénica oral *retard.*

La **midodrina** es un profármaco inactivo que se metaboliza en desglimidodrina y glicina. Presenta propiedades α-adrenérgicas y es activa por vía oral. La preparación como profármaco evita la actividad en picos, típica de otros agentes α-simpaticomiméticos lo que, junto a su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, la convierte en un fármaco útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

1.2. Simpaticomiméticos de aplicación tópica

Son derivados más o menos afines estructuralmente de los fármacos adrenérgicos (aminas alifáticas y derivados imidazolínicos), poseen acción α_1-adrenérgica y se emplean como vasoconstrictores de acción local en las mucosas y en el ojo (fig. 15-10). Los principales compuestos son: **propilhexedrina**, **nafazolina**, **oximetazolina**, **tetrahidrozolina** (tetrazolina), **xilometazolina**, **fenoxazolina**, **tramazolina** y **clorobutanol**.

Aplicadas localmente, su acción α_1 se limita a producir vasoconstricción de las mucosas; por ello provocan descongestión de mucosas respiratorias y de la conjuntiva. La duración de efectos por vía tópica es variable entre los diferentes preparados con períodos máximos entre 4 (fenilefrina) y 12 horas (oximetazolina, xilometazolina). Pasado el efecto, puede aparecer congestión de rebote por vaso-

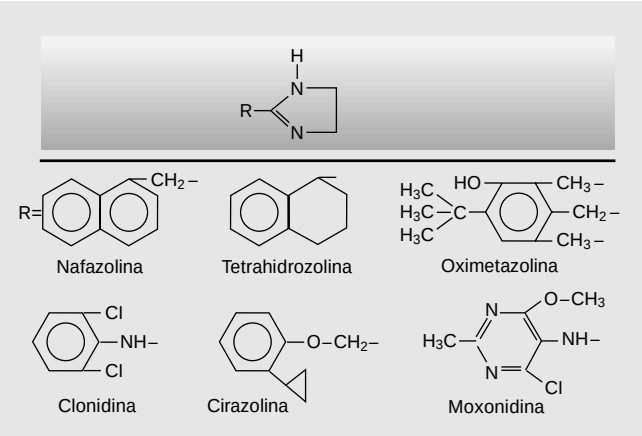


Fig. 15-10. Fármacos adrenérgicos de estructura imidazolínica.

dilatación, lo que induce a repetir su administración en forma de círculo vicioso. Otros efectos colaterales de la administración tópica suelen ser la sensación de quemazón, escozor, estornudos y sequedad de la mucosa nasal.

2. De acción preferente α_2

La **clonidina** y otros derivados imidazolínicos (fig. 15-10) muestran actividad vasoconstrictora local pero, por vía sistémica, causan una hipotensión paradójica. Esta acción hipotensora se debe a la activación de centros vasomotores en el tronco cerebral. Las acciones farmacológicas de la clonidina y de otras imidazolinas, como la oximetazolina y la **moxonidina** se deben primordialmente a su actividad como agonistas de los α_2-adrenoceptores. Otros agonistas α_2-adrenérgicos con actividad hipotensora son la **guanfacina**, el **guanabenzo** y la **rilmenidina.**

Recientemente se ha sugerido que la acción hipotensora de origen central de la clonidina y otros análogos podría deberse a su interacción con una nueva entidad que ha sido denominada *receptor para imidazolinas*, del que se han descrito dos subtipos, el I_1 y el I_2. De hecho, la rilmenidina presenta gran afinidad por I_1, menor por I_2 y muy baja por α_2. En la región ventrolateral y rostral del bulbo existe una zona rica en receptores I_1; se piensa que su activación contribuye a la acción hipotensora de estos compuestos.

La administración de **α-metildopa** provoca efectos similares a los producidos por la clonidina, debido a la transformación del falso precursor en el falso neurotransmisor α-metilnoradrenalina. Esta última presenta actividad como agonista de los α_2-adrenoceptores. La descripción de las acciones vasculares de los agentes α_2-adrenérgicos, los mecanismos implicados y sus principales efectos adversos derivados se exponen en el capítulo 39.

La **apraclonidina** o paraaminoclonidina es un análogo de la clonidina utilizado tópicamente para reducir la presión intraocular. Su importante hidrofilia impide el acceso al SNC, lo que reduce los efectos adversos típicos de su análogo clonidina (sedación, somnolencia e hipotensión). Durante tratamientos prolongados en solución al 1 % al parecer presenta una alta incidencia de reacciones alérgicas. Otro agente α_2-adrenérgico en fase de desarrollo como hipotensor intraocular es la **brimonidina** o bromoxidina.

Algunos agentes α_2-adrenérgicos como la **medetomidina** o la **xilazina** son utilizados debido a su potente efecto sedante que se aprovecha como coadyuvante en el acto anestésico. En general, los agentes α_2-adrenérgicos y en especial la clonidina, producen analgesia cuando son aplicados localmente a nivel espinal y potencian los efectos analgésicos centrales de los fármacos opioides administrados por vía sistémica, epidural o intratecal, así como la acción analgésica de los anestésicos locales, aplicados por vía espinal.

C. OTROS AGONISTAS β

1. Características generales

Dadas las importantes consecuencias fisiológicas y terapéuticas de la activación de los β-adrenoceptores se han producido numerosos fármacos que mejoran las posibilidades de la isoprenalina por dos mecanismos: *a)* aumentando la duración de la acción al no ser susceptibles de metabolización por la COMT y *b)* incrementando la selectividad hacia los receptores β_1, en cuyo caso los fármacos se orientan hacia la terapéutica inotrópica cardíaca, o hacia los receptores β_2, en cuyo caso se orientan hacia la terapéutica broncodilatadora o relajante uterina. Esta selectividad es, sin embargo, relativa, porque a dosis altas llegan a activar ambos tipos de β-adrenoceptores. En la tabla 15-4 se exponen los principales fármacos y su espectro de actividad adrenérgica.

2. Fármacos con actividad preferente β_1

Se caracterizan por estimular la actividad cardíaca; teóricamente incrementarán tanto la contractilidad como la frecuencia cardíaca; sin embargo, existen notables diferencias en relación con el efecto de la isoprenalina. La

Tabla 15-4. Principales fármacos β-adrenérgicos y espectro de su activación sobre receptores

	α	β_1	β_2
Dobutamina	++	++	++
Prenalterol		++	+
Orciprenalina		+	++
Isoetarina		+	++
Pirbuterol		+	++
Carbuterol		+	+++
Fenoterol		+	+++
Hexoprenalina		+	+++
Procaterol		+	+++
Protoquilol		+	+++
Reproterol		+	+++
Rimiterol		+	+++
Salbutamol		+	+++
Terbutalina		+	+++
Trimetoquinol		+	+++
Salmeterol		+	+++
Formoterol		+	+++
Ritodrina		+	+++

dobutamina y el **prenalterol** tienen mayor actividad inotropa que cronotropa. El hecho de que, además, presenten cierta acción β_2 vasodilatadora determina una reducción de la poscarga, que también beneficia la actividad hemodinámica del corazón (v. cap. 35). Sus características y aplicaciones terapéuticas son estudiadas en el capítulo 35. El **xamoterol** y el **epanolol** son agonistas parciales selectivos de β_1-adrenoceptores, de introducción más reciente.

3. Fármacos con actividad preferente β_2

3.1. Características principales

A partir de la **orciprenalina**, en la que se apreciaba mayor actividad β_2 que β_1, se ha introducido un gran número de productos con gran selectividad por los receptores β_2; muchos de ellos, además, se pueden administrar por vía inhalatoria (aerosol y cámaras de inhalación), con lo que se incrementa aún más la selección de la acción broncodilatadora. A pesar de ello, con dosis altas o en administración parenteral llegan a producir palpitaciones y taquicardia (v. cap. 42).

La **isoetarina**, el **rimiterol** y la **hexoprenalina** mantienen el grupo catecol, por lo que son susceptibles a la acción de la COMT. Los efectos de la isoetarina y del rimiterol son muy breves; el de la hexoprenalina es más prolongado, aunque menor que el de la terbutalina. El resto de los fármacos no son catecoles, por lo que resisten la acción de la COMT.

En general, la biodisponibilidad de los no catecoles, aunque superior a la de los catecoles, es baja por vía oral porque están sometidos a abundante metabolismo de primer paso. La enzima responsable de este fenómeno de primer paso metabólico es la fenolsulfotransferasa, que provoca una sulfatación de estos fármacos. Las semividas oscilan entre 3 y 8 horas, aun cuando existe gran variabilidad. La duración de la acción broncodilatadora varía, según las dosis y la vía de administración, siendo claramente superior a la de los fármacos catecólicos. El **salbutamol** por vía inhalatoria causa broncodilatación en 15 min y su acción llega a durar 6 horas y hasta 8 horas por vía oral; el **fenoterol** y la **terbutalina**, a dosis equipotentes, presentan unas características parecidas, pero debe tenerse en cuenta que el fenoterol es más potente que el salbutamol y la terbutalina, por lo que incrementos excesivos pueden originar más efectos secundarios; asimismo, la terbutalina provoca menos efectos adversos que el salbutamol. El **formoterol** y el **salmeterol** son dos recientes agonistas β_2-adrenérgicos cuya principal aportación es una duración de efectos prolongada hasta 12 horas. El período de latencia tras la inhalación hasta la aparición de efectos es superior en el salmeterol que en el formoterol. Por vía oral, el período de latencia es mayor: la terbutalina tarda 1 hora en producir el efecto, pero dura unas 7 horas; el **procaterol** oral presenta un efecto particularmente prolongado que puede alcanzar las 8-12 horas.

La **ritodrina** es un β_2-estimulante, cuya principal utilidad reside en su capacidad para inhibir las contracciones uterinas en el embarazo a término (v. cap. 51).

Entre otros estimulantes β-adrenérgicos con actividad preferente de tipo β_2 pueden señalarse el **bitolterol**, el **tulobuterol** y el **clembuterol**. El bitolterol es un profármaco que por efecto de las esterasas pulmonares pasa a colterol, un fármaco con estructura catecolamínica y efectos selectivos β. El clembuterol es un fármaco muy similar al salbutamol en cuanto a efecto y eficacia clínica.

Los fármacos β_2-adrenérgicos, con sus efectos metabólicos (incremento de la glucemia y de ácidos grasos libres e incremento de los niveles de insulina y lactato), generan una mayor disponibilidad de energía para el crecimiento muscular y la acumulación de proteínas, con reducción del contenido graso de los tejidos y un incremento de la masa magra. Este efecto junto a la hipertrofia directa ejercida sobre la musculatura esquelética ha llevado al uso de estos fármacos con objetivos *anabolizantes* tanto en animales destinados al consumo alimenticio de carne como en atletas con intereses de dopaje.

Diversos *agonistas de los β_3-adrenoceptores* están en la actualidad en fase de desarrollo con vistas a su posible uso en el tratamiento farmacológico de la obesidad de acuerdo con su capacidad termogénica en el tejido adiposo.

3.2. Reacciones adversas generales del grupo

Dependen de la vía y la dosis de administración, siendo más frecuentes por vía oral o parenteral, o con el empleo incorrecto de la vía inhalatoria. Lo más común es la aparición de nerviosismo, intranquilidad y temblor fino muscular. Pueden producir vasodilatación con reducción de la presión arterial, principalmente diastólica; una caída excesiva puede originar hipoxia y favorecer la aparición de arritmias. La taquicardia generalmente es de carácter reflejo, pero si la dosis es alta, puede deberse a activación β_1. Los efectos metabólicos más importantes suelen ser: aumento de glucosa, renina, lactatos y cuerpos cetónicos; reducción en la concentración de potasio y en ocasiones de fosfato, calcio y magnesio. La respuesta a los agonistas β_1 disminuye con la edad, fenómeno que no ocurre con los agonistas del tipo β_2.

D. OTROS FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA

1. Efedrina y derivados

La efedrina es una fenilisopropanolamina no catecólica, aislada inicialmente de las plantas *Ephedra*. Fue el primer simpaticomimético útil por vía oral, debido a la alta biodisponibilidad y la prolongada duración de acción.

Tiene la capacidad de estimular la liberación de catecolaminas, al estilo de la tiramina; por este motivo puede provocar taquifilaxia. Además, activa directamente los α y β-adrenoceptores. Dado que pasa la barrera hematoencefálica, actúa también en el sistema nervioso central. Estimula el corazón, aumenta la presión arterial, provoca constricción en los vasos de la mucosa, ocasiona dilatación bronquial, estimula el sistema nervioso generando

cierta acción anfetamínica (p. ej., insomnio), produce midriasis e inhibe el detrusor.

La efedrina se absorbe por completo por vía oral y pasa la barrera hematoencefálica. Sufre parcialmente metabolismo (desaminación y N-desmetilación), eliminándose una buena proporción en forma activa por la orina; la eliminación aumenta en orina alcalina. La semivida es de 3-6 horas. Las reacciones adversas dependen del objetivo terapéutico. En cualquier caso puede ser contraproducente la estimulación central, puede ocasionar dificultad para la micción por inhibición del detrusor y puede llevar a hiperactivación cardíaca. Se utiliza en asociaciones con otros fármacos, para aplicación broncodilatadora o descongestiva (por vía sistémica o tópica).

La **seudoefedrina** es un estereoisómero de la efedrina. Se utiliza fundamentalmente como agente constrictor de los vasos de la mucosa nasoorofaríngea en fórmulas anticatarrales. Se absorbe bien por vía oral y su acción se mantiene durante 4-6 horas. Se elimina por orina, en su mayor parte de forma activa.

2. Anfetaminas

La anfetamina es una fenilisopropilamina que carece de grupo catecol. Derivados directos de ella son la **metanfetamina** y el **metilfenidato;** más indirectos son otros fármacos que se utilizan para reducir el apetito (fenmetrazina, mazindol, fenfluramina, etc.), que se estudian en el capítulo 55. El isómero *d* es más activo sobre el SNC.

2.1. Acciones farmacológicas

Puesto que penetran con rapidez la barrera hematoencefálica, sus acciones principales se manifiestan en el SNC. Actúan tanto en los sistemas noradrenérgicos como en los dopaminérgicos: facilitan la liberación de los dos neurotransmisores e inhiben su recaptación (fig. 15-2), por lo que se comportan como estimulantes indirectos. Pero, además, estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. En consecuencia provocan una activación generalizada, con sensación de euforia, insomnio, pérdida de apetito, etc. La descripción más detallada de las acciones centrales se explica en el capítulo 33. Por su efecto periférico pueden producir vasoconstricción, con aumento de frecuencia cardíaca o sin él, y arritmias cardíacas.

2.2. Características farmacocinéticas

La anfetamina se absorbe muy bien por vía gastrointestinal. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y no es metabolizada ni por la MAO ni por la COMT, por lo que su acción es prolongada. Parte es metabolizada por enzimas microsómicas hepáticas y el 30-50 % se elimina por la orina en forma activa; por tratarse de una base con pK_a alto, la eliminación urinaria aumenta al acidificar la orina.

2.3. Reacciones adversas

Las agudas son, principalmente, de carácter central y periférico; son muy variadas en función de la dosis (v. cap. 33), oscilando entre reacciones simpáticas y crisis psicóticas agudas. La ingestión crónica produce farmacodependencia (v. cap. 33).

3. Metaraminol

El metaraminol estimula preferentemente los receptores α y también actúa como agonista indirecto al promover la liberación de noradrenalina. Su principal uso es como tratamiento de la hipotensión durante la cirugía. Se utiliza también como test para el diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar.

E. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Aplicaciones cardíacas

Las *bradicardias* son procesos susceptibles de tratamiento mediante fármacos adrenérgicos. Los más utilizados son la adrenalina y los agonistas β-adrenérgicos. Sin embargo, su utilización sólo está justificada en situaciones extremas en que no existe posibilidad de estimulación eléctrica mediante marcapasos.

En los *paros cardíacos* de otro origen (accidentes anestésicos, de inmersión o por electrocutación), los métodos físicos son también los más apropiados, pero si éstos fallan, la adrenalina intracardíaca o intravenosa puede salvar la vida del paciente. Existe el riesgo, sin embargo, de que convierta una asistolia en una fibrilación ventricular. En pacientes con infarto agudo de miocardio los agonistas β-adrenérgicos pueden resultar extremadamente peligrosos. La isoprenalina se administra en infusión continua de 2-10 μg/min. En situaciones de deterioro rápido puede administrarse un bolo intravenoso de 100-200 μg hasta la preparación de la infusión continua.

El uso de adrenalina durante la *resucitación cardiopulmonar* no sólo influye a nivel cardíaco por sus efectos β sino que, a través de sus acciones α, contribuye a la elevación de la presión diastólica y mejora el flujo vascular cerebral. Las dosis habituales en adultos son de 0,5 a 1 mg de adrenalina intravenosa cada 5 min, lo que corresponde entre 8 y 15 μg/kg de peso. En infusión continua, la dosis habitual es de 0,2 mg/min. En las ocasiones donde la vía IV es inaccesible, no debe utilizarse la vía IM o la SC. En estas situaciones, la administración endotraqueal constituye una alternativa válida. La dosis necesaria por vía endotraqueal es aproximadamente doble de la correspondiente a la vía IV. Aunque la administración mediante punción intracardíaca puede ser útil, el riesgo de producción de neumotórax o de laceraciones coronarias es muy alto.

En la *taquicardia auricular paroxística* se ha empleado la metoxamina (3-5 mg IV) o la fenilefrina (0,15-0,8 mg IV) para que el aumento de presión arterial (sin sobrepasar los 160 mm Hg de presión sistólica) provoque un reflejo vagal bradicardizante. El uso de estos fármacos en

esta situación resulta peligroso y en la actualidad se prefiere emplear verapamilo (v. cap. 37) u otras alternativas tales como edrofonio (v. cap. 13) o propranolol (v. cap. 38).

Actualmente, en las insuficiencias cardíacas de mediana intensidad se utilizan agonistas parciales β_1, como el xamoterol. Sin embargo, debe tenerse presente que en estas situaciones la densidad de β_1-adrenoceptores está disminuida en el tejido cardíaco, lo que se traducirá en menores respuestas de las esperadas.

2. Estados de shock

En el *shock cardiogénico* como consecuencia de un infarto de miocardio no existe un tratamiento estándar, sino que varía según el estado clínico del paciente, que debe seguirse mediante una monitorización rigurosa. Hay que reponer líquidos sin producir congestión, elevar la presión arterial para mantener una perfusión adecuada de órganos vitales sin que ello represente una sobrecarga excesiva para un corazón ya comprometido, mantener el flujo renal necesario para que se forme la orina, estimular el gasto cardíaco sin incrementar el consumo de oxígeno por aumento excesivo de la frecuencia cardíaca y tratar de recanalizar la arteria ocluida. Resulta difícil atender simultáneamente a todas estas exigencias y, de hecho, la mortalidad es elevada.

Los fármacos que hayan de emplearse dependerán del predominio de los signos clínicos valorando sus ventajas e inconvenientes. Junto a ellos se utilizarán en ocasiones medidas de tipo mecánico, como balones intraaórticos de contrapulsación. Entre los fármacos más utilizados en esta condición patológica están los fármacos inotrópicos dobutamina y amrinona (v. cap. 35). También es habitual el uso de vasodilatadores que, por reducir la resistencia periférica, disminuyen la poscarga y facilitan la perfusión de los órganos (v. cap. 36).

La adrenalina a dosis bajas constituye sólo una alternativa de carácter muy secundario, debido a su capacidad para estimular los receptores β desencadenando efectos inotrópicos positivos con moderada vasodilatación periférica. Sin embargo, la adrenalina provocará taquicardia y presenta alto riesgo de arritmogénesis. En estas condiciones en que los niveles de catecolaminas endógenas suelen ser elevados, el uso de agonistas parciales β_1 no resulta eficaz e incluso pueden comportarse como antagonistas.

En cuanto al *shock endotóxico* sirven las mismas consideraciones referidas al empleo de adrenérgicos, si bien se ha de atender específicamente además a los factores causales. La dopamina, usada como agente inotrópico, es más útil que en el shock cardiogénico. Se ha demostrado también la superior utilidad de la noradrenalina en el shock endotóxico. La fenilefrina (0,5-0,9 mg/kg/min) puede administrarse en aquellos pacientes que precisen de vasoconstricción periférica y que no toleren la estimulación β-adrenérgica de otros fármacos.

En el *shock hipovolémico,* la medida más urgente es reponer la pérdida de líquido y asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos.

En el *shock por vasodilatación* generalizada de origen neurógeno (p. ej., traumatismos medulares) o de origen farmacológico (p. ej., anestesia espinal o sobredosis de hipotensores) se debe controlar el volumen circulante y restituir la resistencia periférica mediante vasoconstrictores α-adrenérgicos. La vía, la dosis y el modo de administración dependerá de la urgencia y condiciones de cada caso. La metoxamina se emplea en dosis de 5-20 mg por vía IM o 3-10 mg en inyección IV lenta. La fenilefrina se utiliza a razón de 5 mg por vía IM o SC, o 25-50 mg/min en infusión. Es habitual el uso de antagonistas muscarínicos de tipo atropina si existe bradicardia. En este tipo de shock no se precisa la administración de agentes inotropos. Sin embargo, resulta de importancia la administración de los fármacos por vía intravenosa central para evitar las extravasaciones.

En el *shock anafiláctico* y en las reacciones anafilácticas agudas afines (con prurito, urticaria, inflamación de párpados, labios y lengua, edema de glotis y broncoconstricción aguda), el fármaco de elección es la adrenalina: por vía SC o IM 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml de la solución 1 por 1.000) y en niños, 0,01 mg/kg. Si existe colapso vascular y la perfusión del tejido subcutáneo o muscular es escasa, se utiliza la misma dosis por vía IV disuelta en 10 ml de suero. Si es necesario, se repite la dosis cada 5-15 minutos. Si las condiciones lo permiten, puede ser preferible la instauración de una infusión continua de 1 mg en 250 ml de suero glucosado (es decir, 4 μg/ml); se inicia la infusión a 1 μg/min, pudiendo llegar a 4 μg/min. En niños, empezar con 0,1 μg/kg/min, que pueden aumentarse hasta 1,5 μg/kg/min. En todas las ocasiones es importante la monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. En caso de persistir el broncospasmo, es posible la utilizacion de teofilina por vía intravenosa. Si se necesita una acción más persistente, es posible utilizar efedrina. Los antihistamínicos por vía intravenosa son un complemento en el caso del shock anafiláctico; los corticoides tardan demasiado tiempo en actuar en situaciones de urgencia, pero impiden el deterioro progresivo en casos de especial gravedad.

3. Estados de hipotensión

Si la hipotensión no compromete la perfusión de órganos vitales (cerebro, corazón y riñón), no es necesario emplear fármacos adrenérgicos. Si la sintomatología indica compromiso vital (pérdida de conciencia, asistolia, etc.), que no mejora con la posición horizontal del paciente, la elevación de extremidades y la infusión de líquidos, se emplearán los fármacos adrenérgicos señalados anteriormente, a las dosis indicadas, bajo cuidadosa vigilancia. La hipotensión asociada a la anestesia espinal se revierte habitualmente con agonistas α_1-adrenérgicos.

4. Hipertensión arterial

El uso de fármacos agonistas adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión arterial se centra en la utilización de los agonistas α_2-adrenérgicos, como la clonidina, la moxonidina y la α-metildopa.

Aunque distan de ser fármacos de primera elección en los tratamientos de la hipertensión arterial, pueden tener indicaciones en situaciones especiales donde los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, los β-bloqueantes o incluso la dieta hiposalina están contraindicados. Ejemplos típicos son el tratamiento de la hipertensión arterial en la preeclampsia o la asociación a diuréticos en las hipertensiones de los ancianos. Estos fármacos y sus correspondientes propiedades aparecen expuestos con mayor detalle en el capítulo 39.

5. Vasoconstricción local y acción anticongestiva

Para controlar o prevenir un hemorragia local de piel o mucosas se emplean adrenérgicos con intensa acción α, por lo general la adrenalina en aplicación tópica. Para retrasar la reabsorción de anestésicos locales se asocia la adrenalina.

La acción *descongestionante* es particularmente útil en la congestión nasal de la rinitis alérgica, la fiebre del heno, la coriza, la sinusitis y los catarros agudos. Se emplean con frecuencia en aplicaciones tópicas (inhaladores, gotas, cremas y pomadas) muchos de los fármacos con acción α señalados en III, B, 1. Su acción inmediata es eficaz y la duración es variable, pero el uso continuado da origen a una hiperemia de rebote por vasodilatación, que crea un círculo vicioso, y a la instauración de una isquemia persistente de la mucosa. Por vía sistémica, el efecto rebote es menos frecuente, pero deben ser utilizados con gran precaución en sujetos con hipertensión arterial o con hipertrofia prostática. Está absolutamente contraindicado su uso asociado con inhibidores de la enzima MAO. Por vía sistémica y asociados en general a otros fármacos (antihistamínicos, analgésicos menores, cafeína, codeína, etc.) se encuentran comúnmente en fórmulas anticatarrales y antitusígenas. Los más empleados en estos preparados son la efedrina, la seudoefedrina, la fenilpropanolamina y la fenilefrina.

El uso de fenilpropanolamina con objetivos descongestionantes durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse. La administración tópica de oximetazolina durante algunos días constituye una posible alternativa terapéutica en esta situaciones. En niños, la absorción sistémica de los agentes vasoconstrictores α-adrenérgicos está incrementada, lo que incrementa la posibilidad de toxicidad. El efecto rebote de los vasoconstrictores puede ser especialmente peligroso en menores de 6 meses para los que la permeabilidad de la vía respiratoria nasal es imprescindible.

6. Enfermedades alérgicas

Ya se ha indicado anteriormente la utilización en el *shock anafiláctico*. En el *asma bronquial* se emplean los β_2-adrenérgicos tanto por su efecto broncodilatador como por su capacidad para estimular la secreción de moco y el transporte mucociliar. Es habitual la administración mediante aerosoles u otros sistemas para vía tópica. Esta vía de administración evita parcialmente la aparición de efectos adversos y también protegen en mayor medida que la vía sistémica frente a los agentes desencadenantes de la broncoconstricción, como el ejercicio físico o el contacto con alergenos. En la actualidad parece demostrado que el uso crónico de agonistas β_2-adrenérgicos de corta duración contribuye a la mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes asmáticos. El uso de agentes de duración prolongada, como el formoterol y el salmeterol, constituye la alternativa actual para usos prolongados. Los aspectos concretos del uso de estos agentes se comentan con detalle en el capítulo 42.

7. Obesidad

El tratamiento de la obesidad implica abordajes múltiples donde aspectos dietéticos y de hábitos de vida son fundamentales. El uso de fármacos se ha reservado para situaciones especiales y siempre bajo control médico. Los fármacos adrenérgicos del tipo anfetamina o derivados son útiles debido a su capacidad anorexígena sobre el SNC. Estos aspectos se comentan más ampliamente en el capítulo 55.

Se utiliza también la asociación de la efedrina con la cafeína como tratamiento de la obesidad. El mecanismo implicado al parecer se basa tanto en las acciones anorexígenas como en las termogénicas de estos preparados. La termogénesis dependiente de los depósitos del músculo esquelético parece que depende fundamentalmente de β-adrenoceptores, tanto del tipo β_1 como del tipo β_2. En la actualidad se está evaluando la posibilidad de utilización de los agonistas β_3-adrenérgicos para provocar una termogénesis selectiva dependiente del tejido adiposo.

8. Aplicaciones oftálmicas

Como *midriásico*, para facilitar la exploración de la retina se emplea la fenilefrina (1-2,5 %). Su ventaja sobre los antimuscarínicos consiste en que no produce cicloplejía ni aumenta, por lo general, la presión intraocular. Los adrenérgicos se emplean también para reducir la incidencia de sinequias posteriores en la *uveítis* y para tratar el *glaucoma de ángulo ancho* (adrenalina, 1-2 %), porque al producir vasoconstricción reducen la formación de humor acuoso y facilitan su drenaje. El efecto de la adrenalina es menor que el de los β-bloqueantes y agentes mióticos.

La adrenalina puede asociarse con parasimpaticomiméticos o con inhibidores de la anhidrasa carbónica para obtener efectos aditivos. Son frecuentes los cuadros de irritación ocular e hipersensibilidad. Una contraindicación relativa para el uso de adrenalina es la afaquia debido al desarrollo de degeneración de la mácula retiniana. La **dipivefrina** o dipivaliladrenalina es un profármaco formado por la adición de dos grupos pivaloilo a la molécula de adrenalina y que permite administrar adrenalina en aquellas situaciones de intolerancia a ésta. La apraclonidina constituye otra alternativa en el tratamiento del incremento de la presión intraocular.

Los fármacos adrenérgicos vasoconstrictores (oximetazolina, fenilefrina y nafazolina) señalados anteriormente pueden ser utilizados en administración ocular tópica con objetivos anticongestivos.

9. Aplicaciones en el sistema nervioso central

Por su acción estimulante son útiles la anfetamina y los fármacos afines en el tratamiento de ciertos *cuadros narcolépticos*.

La dextroanfetamina, el metilfenidato y la pemolina se emplean también en el *síndrome del niño hipercinético* (v. cap. 34). Debe considerarse la posibilidad de que estos fármacos produzcan dependencia y tolerancia, así como la aparición de otros efectos adversos (anorexia, pérdida de peso, dolores gastrointestinales, cuadros psicóticos, insomnio, etc.). Igualmente se deberá valorar y controlar la posible aparición de efectos cardiovasculares (hipertensión arterial, taquicardia y miocardiopatía hipertrófica).

La aplicación como *anorexígenos* se estudia en el capítulo 55.

La clonidina es un fármaco utilizado en el tratamiento del *síndrome de abstinencia* a opioides (v. capítulo 33). La capacidad de la clonidina para estimular la liberación de *hormona de crecimiento* es utilizada como test de estudio de la capacidad de liberación de dicha hormona por parte de la hipófisis (v. cap. 49). Otros agonistas α_2-adrenérgicos como la tizanidina se emplean en el tratamiento de la *espasticidad* (v. cap. 30). La acción analgésica de la clonidina por vía espinal es utilizada principalmente en asociación con anestésicos locales o con opioides, a la dosis de 3-7 μg/kg.

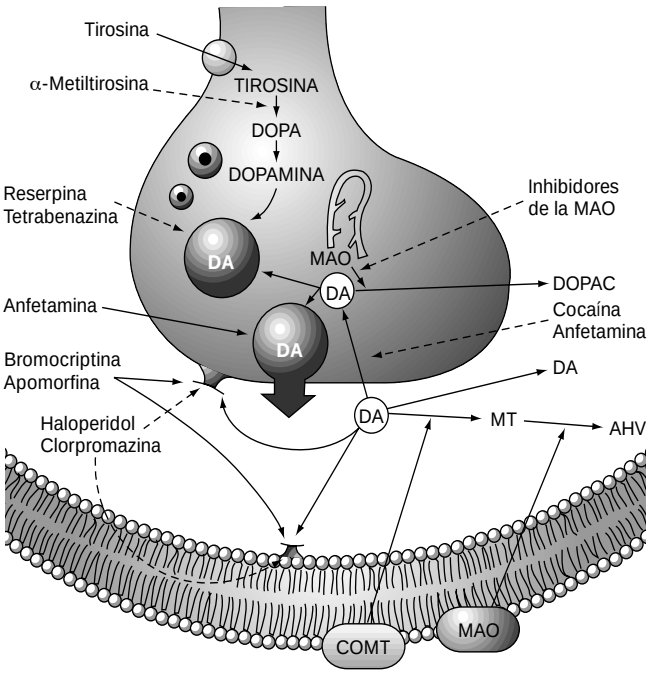


Fig. 15-11. Terminación nerviosa dopaminérgica, y mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de dopamina. Se indican los sitios donde pueden actuar algunos fármacos: línea con-

10. Inhibición de las contracciones uterinas

Se emplean β_2-adrenérgicos, cuya utilización se explica en el capítulo 51. En la administración de estos fármacos siempre deberán tenerse presente las posibles contraindicaciones para la administración de fármacos β-adrenérgicos (hipertensión arterial, preeclampsia, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, etc.). También deberán valorarse los probables efectos sobre el feto, como taquicardia, hipotensión, hipoglucemia e hipocalcemia.

11. Trastornos urológicos

En el control de los esfínteres de la vejiga urinaria, los receptores α-adrenérgicos desempeñan un importante papel. En aquellas situaciones de disfunción de los esfínteres con incontinencia urinaria, donde la terapéutica quirúrgica no es posible, se ha propuesto el uso de la efedrina, la seudoefedrina o la fenilpropanolamina.

12. Fármacos adrenérgicos durante la lactancia

Algunos fármacos de naturaleza adrenérgica están contraindicados durante los períodos de lactancia debido a la facilidad de su paso a la leche materna. Tal es el caso de la anfetamina y de la efedrina. Se trata de fármacos capaces de generar en el niño síntomas de irritabilidad e insomnio. También debiera considerarse que los inhibidores de la MAO son fármacos capaces de suprimir la lactogénesis.

IV. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

1. Características generales

Además de ser la precursora de la noradrenalina, la dopamina se comporta como neurotransmisor independiente en diversos lugares del sistema nervioso, tanto central como periférico. Estas neuronas carecen de dopamina-β-hidroxilasa, por lo que la cadena de *síntesis* de catecolaminas termina en la de dopamina. Los mecanismos de *almacenamiento*, *liberación* y *recaptación* son similares a los descritos para la noradrenalina y la adrenalina, si bien el mecanismo de recaptación depende de una proteína transportadora específica cuya actividad no es inhibida por los antidepresivos tricíclicos, sino por otras aminas, como la benzotropina y la anfetamina, así como por la cocaína (v. figs. 3-10 y 15-11).

En la terminación sináptica, la dopamina sufre la *metabolización* por la MAO (fig. 15-12), convirtiéndose en ácido 3-4-dihidroxifenilacético (DOPAC). La dopamina liberada es transformada por la COMT en 3-metoxitiramina (MT), la cual es posteriormente metabolizada por la MAO en ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético o ácido homovanílico (AHV). El DOPAC puede convertirse también en AHV al ser atacado por la COMT.

Las neuronas dopaminérgicas se localizan preferentemente en el SNC, dando origen a varios sistemas neuronales entre los que destaca el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberoinfundibular (v. cap. 24). A nivel periférico, la localización de células dopaminér-

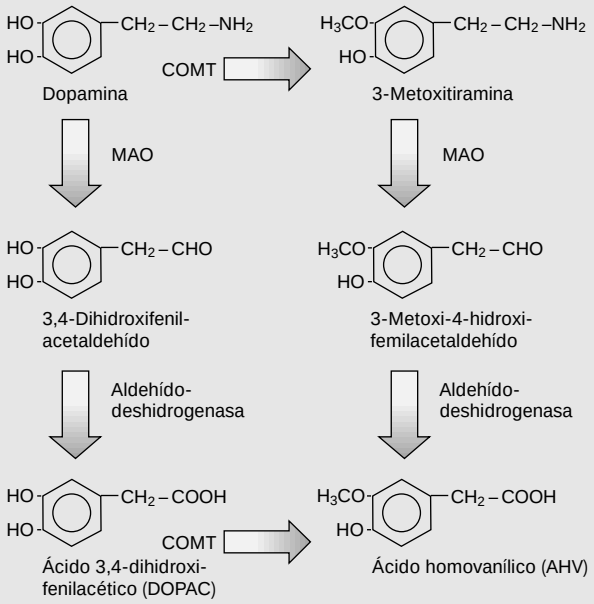


Fig. 15-12. Metabolismo de la dopamina.

gicas ha sido mucho mas tardía e imprecisa. Algunas no tienen carácter neuronal, como las células cromafines. Las neuronas dopaminérgicas se localizan en la cadena de ganglios simpáticos, en particular en los ganglios tributarios de vías simpáticas que inervan el riñón y las extremidades inferiores y, en menor grado, en ganglios más superiores que inervan el tracto gastrointestinal. La dopamina constituye la señal neuroquímica utilizada por los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo para el control del nivel de oxigenación de la sangre.

2. Receptores dopaminérgicos

La división más aceptada entre los receptores dopaminérgicos se basa en los diferentes patrones farmacológicos de afinidad de los denominados receptores dopaminérgicos D_1 y D_2. Posteriormente y mediante patrones moleculares se han descrito los receptores D_5 cuyo perfil farmacológico es similar al del receptor D_1 y los receptores D_3 y D_4 con perfiles farmacológicos próximos al del receptor D_2.

Los receptores D_1 están asociados a la activación de la adenililciclasa, de manera que la excitación del receptor por dopamina produce un aumento del AMPc (tabla 15-5). La significación fisiológica y farmacológica de este receptor es menos conocida que la del receptor D_2. Se encuentra en diversos núcleos y áreas del SNC donde desempeña un importante papel en el control de la actividad motora por el sistema extrapiramidal. También se localizan en la glándula paratiroides, cuya estimulación produce liberación de la hormona. Sus principales antagonistas pertenecen al grupo de los neurolépticos o antipsicóticos (v. cap. 31); de ellos, las fenotiazinas y los tioxantenos antagonizan la activación de la adenililciclasa con potencia nM, mientras que las butirofenonas lo hacen a concentración μM y las benzamidas no la antagonizan.

Los receptores D_2 están asociados a la inhibición de la adenililciclasa o a la apertura de canales de K^+ que provoca hiperpolarización. Se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC, con localización preferente en los núcleos caudado y putamen (tabla 15-5). Se presentan como sitios de alta afinidad para fármacos agonistas y antagonistas del tipo de las butirofenonas, las benzamidas

Tabla 15-5. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de receptores dopaminérgicos

Grupo del receptor dopaminérgico D_1		
	Receptor D_1	Receptor D_5
Localización exclusiva	Paratiroides	
Localización abundante en el SNC	Neostriado	Hipotálamo Hipocampo
Agonistas selectivos	SKF38393 Fenoldopam	SKF38393
Antagonistas selectivos	SCH23390	SCH23390
Sistema efector	G_s	G_s
Gen y localización	d1; cromosoma 5 446 aminoácidos	d5; cromosoma 4 477 aminoácidos
Afinidad por la dopamina	Micromolar	Submicromolar

Grupo del receptor dopaminérgico D_2		
Receptor D_2	Receptor D_3	Receptor D_4
Localización exclusiva Hipófisis anterior		
Localización abundante en el SNC Neostriado	Paleostriado	Corteza frontal Médula
Agonistas selectivos Bromocriptina Apomorfina	Bromocriptina 7-OH-DA	
Antagonistas selectivos Haloperidol	UH232	Clozapina
Sistema efector $G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización d2; cromosoma 11 443 aminoácidos	d3; cromosoma 3 400 aminoácidos	d4; cromosoma 11 387 aminoácidos
Afinidad por la dopamina Micromolar	Nanomolar	Submicromolar

y las fenotiazinas (rango nM). Es característica su presencia en las células mamotrofas de la hipófisis anterior, donde su activación produce inhibición de la secreción de prolactina.

Los receptores D_3 están asociados a la adenililciclasa también de forma inhibitoria, son reconocidos por fármacos neurolépticos y presentan similitud con los receptores D_2. Su localización preferente en el SNC se circunscribe a los islotes de Calleja y el núcleo *accumbens*. No se conocen las particularidades funcionales de este receptor D_3. Presenta una afinidad por la dopamina 20 veces superior a su homólogo el receptor D_2 (tabla 15-5).

El receptor dopaminérgico D_4 presenta ciertas peculiaridades farmacológicas y entre ellas la especial afinidad que por él tiene el neuroléptico atípico clozapina. Su localización preferente en áreas corticales contrasta con la localización estriatal de su homólogo el receptor D_2. Este hecho, junto a la alta afinidad de la clozapina por este receptor, que contrasta con la menor afinidad de la clozapina por los receptores D_2, cuando se comparan con algunos neurolépticos clásicos, ha llevado a adjudicar al receptor D_4 un papel primordial en la actividad antipsicótica (v. cap. 31).

Desde un punto de vista funcional y farmacológico, parece que en el SNC el receptor D_2 tiene más importancia por el momento. La localización de los receptores es tanto postsináptica como presináptica. La estructura molecular de los receptores dopaminérgicos es similar a la descrita anteriormente para los adrenoceptores. Se tratan todos ellos de receptores acoplados a proteínas G estimuladoras (D_1 y D_5) o inhibidoras (D_2, D_3 y D_4) con una estructura de siete segmentos transmembrana.

En la periferia existen también receptores dopaminérgicos. Su existencia fue reconocida al observar acciones periféricas de la dopamina (p. ej., vasodilatación de la arteria renal) que no eran provocadas por los antagonistas adrenérgicos o que no eran inducidas por los agonistas adrenérgicos; en cambio, eran antagonizadas por fármacos que se comportaban como antagonistas de receptores dopaminérgicos en el SNC. La distribución de los receptores dopaminérgicos periféricos supera con creces la localización de fibras nerviosas dopaminérgicas; la existencia de receptores está señalada por las respuestas fisiológicas a la dopamina y otros agonistas, así como por los estudios de fijación específica de radioligandos. A nivel periférico se distinguen dos tipos de receptores que se corresponden a las familias D_1 y D_2. Inicialmente, estos receptores fueron denominados DA_1 y DA_2, términos actualmente en desuso. Los receptores D_2 se localizan, en buena parte, en terminaciones simpáticas posganglionares de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), membrana nictitante, bazo y conducto deferente. Su activación produce inhibición de la liberación de noradrenalina y, por lo tanto, reducción de la actividad simpática. Los receptores de la familia D_1 se encuentran asociados a la fibra muscular lisa de algunos vasos (p. ej., renales), a las células yuxtaglomerulares y a los túbulos renales. Los receptores dopaminérgicos situados sobre los vasos y a la altura del corazón podrían corresponderse al tipo D_5 pero, como se ha señalado, este receptor todavía es farmacológicamente indistinguible del receptor D_1.

Existen también receptores dopaminérgicos en los ganglios simpáticos. En el aparato digestivo, los agonistas y antagonistas dopaminérgicos producen claros efectos (v. más adelante), pero aún no se puede precisar si se debe a interacción con receptores dopaminérgicos o con receptores de otras clases (p. ej., adrenoceptores, receptores 5-HT, etc.). Los efectos eméticos de los agonistas dopaminérgicos se deben a su actividad sobre el área postrema, mediada a través de receptores D_2 (v. cap. 44).

3. Acciones farmacológicas periféricas

El análisis de las acciones de la dopamina es complejo porque se comporta como activador de baja afinidad de los receptores α y β_1-adrenérgicos, con escaso o nulo efecto sobre β_2, a la vez que como activador de receptores dopaminérgicos. Además, la estimulación de receptores D_2 presinápticos puede originar una inhibición indirecta de la actividad simpática. Por todo ello, la acción resultante es variable y muy dependiente de la dosis, la vía de administración y la especie animal en que se estudie (v. cap. 35).

3.1. Efectos cardiovasculares

A dosis bajas (0,5 µg/kg/min), la dopamina provoca vasodilatación renal, mesentérica, cerebral y coronaria sin modificaciones en los lechos vasculares musculosqueléticos. En el túbulo renal inhibe la reabsorción de Na^+ y aumenta la diuresis. Estos efectos son mediados por la estimulación directa de receptores D_1. A estas dosis inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y puede ocasionar hipotensión y bradicardia como consecuencia de la actividad sobre receptores D_2, siendo este efecto ampliamente estudiado con fines terapéuticos para controlar la hipertensión arterial o para aliviar la insuficiencia cardíaca congestiva. A dosis más elevadas (2-4 µg/kg/min), la dopamina determina un aumento de la contractilidad cardíaca y taquicardia a través del estímulo de receptores β_1-adrenérgicos. Esta taquicardia puede quedar oculta por los efectos bradicardizantes mediados a través del estímulo sobre receptores D_2 (v. cap. 36).

A dosis algo más elevadas (4-5 µg/kg/min), la dopamina puede provocar vasoconstricción por estímulo de α-adrenoceptores, siendo necesarias en los estados de shock dosis aún superiores para conseguir estos mismos efectos (alrededor de 20 µg/kg/min).

3.2. Otras acciones

En los ganglios simpáticos, la dopamina inhibe o modera la transmisión ganglionar, aunque la activación de algunos receptores presenta un componente facilitador. En el tracto gastrointestinal produce efectos excitado-

res e inhibidores, tanto sobre la actividad del músculo liso como sobre la secreción exocrina. Los efectos inhibidores de la motilidad (relajación o inhibición de la contracción espontánea) son más apreciables en el tercio inferior del esófago, el estómago, el intestino delgado y grueso, pero como ya se ha indicado, no está claro si se debe a activación de receptores dopaminérgicos. En cuanto a la actividad secretora, la acción de la dopamina se manifiesta sobre la secreción exocrina del páncreas.

4. Agonistas dopaminérgicos

Pertenecen a muy diversas clases químicas, existiendo una complejísima relación entre estructura y actividad, según el tipo de receptor considerado, el modelo farmacológico en que se estudie, las condiciones experimentales, etc. Muchos de ellos contienen en su molécula el esqueleto fundamental de la estructura dopamínica (fig. 15-13).

Los grupos generales son los siguientes:

a) Feniletilaminas. Son la **dopamina** (DA) y sus derivados directos por sustitución en el átomo de nitrógeno, en la cadena lateral, o en el anillo: **epinina** (N-metil-DA) y su profármaco **ibopamina**, y derivados N-disustituidos (p. ej., **dopexamina**).

b) Aminotetralinas y aminoindanos. Destacan la 5,6-dihidroxi-2-aminotetralina (5,6-ADTN), la 6,7-ADTN y otros derivados.

c) Derivados ergóticos. Tienen acción agonista pura o parcial, según el tipo de receptor. Se encuentran los derivados peptídicos (p. ej., **bromocriptina**) y los derivados ergolénicos (p. ej., **pergolida, lisurida** y **elimoclavina**).

d) Octahidrobenzoquinolinas y *derivados indólicos*.

e) Aporfinas. Destacan la **apomorfina** y la **N-propilnorapomorfina**.

f) Estructura variada: *benzazepinas* (**fenoldopam**) y **piribedilo**.

g) Inhibidores de la dopamina β-hidroxilasa (p. ej., SKF102628).

En la práctica, no se encuentran agonistas plenamente selectivos de uno u otro tipo de receptor. No obstante, los derivados ergóticos son agonistas preferentes de los receptores D_2 y D_3, mientras que el fenoldopam es selectivo para los receptores D_1.

5. Antagonistas dopaminérgicos

Las principales familias pertenecen a los grupos de fármacos denominados antipsicóticos (v. cap. 31). Las *fenotiazinas* y los *tioxantenos* son antagonistas inespecíficos, las *benzamidas* (**sulpirida** y **racloprida**) y las *benzazepinas* (**clozapina**) bloquean más selectivamente los receptores D_2, D_3 y D_4; las *butirofenonas* ocupan una posición intermedia y los fármacos **SCH23390** y **SCH39166** se comportan como antagonistas D_1.

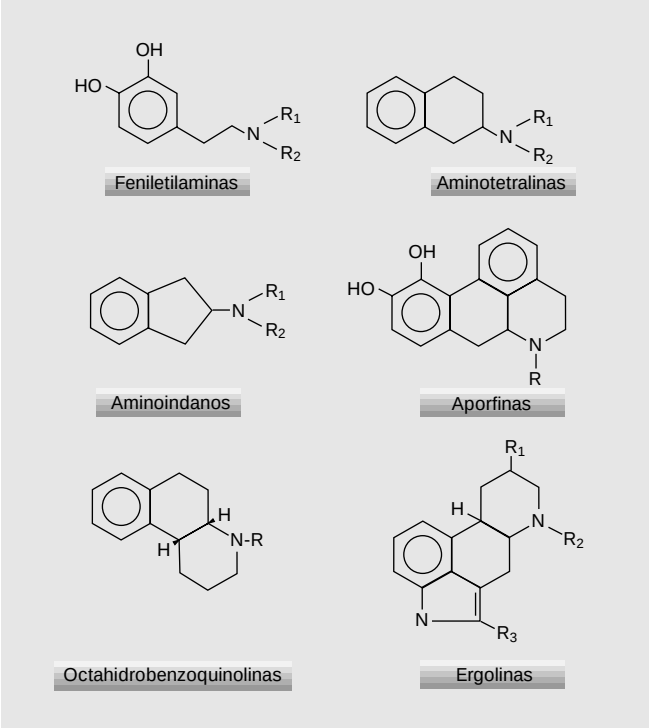


Fig. 15-13. Principales estructuras con actividad dopaminérgica.

6. Aplicaciones terapéuticas

6.1. *Aplicaciones periféricas*

a) Agonistas. La dopamina se utiliza por vía intravenosa para incrementar el gasto cardíaco en situaciones de *bajo gasto*, aprovechando su capacidad para estimular los adrenoceptores (v. cap. 35). Sobre los otros fármacos adrenérgicos tiene la ventaja de producir vasodilatación renal. En ocasiones, para evitar los efectos α-adrenérgicos se asocia dopamina con vasodilatadores o antagonistas α-adrenérgicos.

Se mantiene en fase experimental la aplicación de agonistas dopaminérgicos con el fin de reducir la presión arterial, basándose en la acción inhibidora sobre terminaciones simpáticas.

b) Antagonistas. Algunos antagonistas dopaminérgicos, en particular las benzamidas y los derivados de butirofenonas, sirven para mejorar importantes aspectos de la *motilidad gastrointestinal* (v. cap. 44).

6.2. *Aplicaciones centrales*

a) Agonistas. Puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se utiliza su precursor, la L-dopa, en el tratamiento de la *enfermedad de Parkinson* y otras enfermedades de los *ganglios basales* del cerebro que cursan con movimientos anormales (v. cap. 30). Además, para evitar la transformación de L-dopa en dopamina en tejidos periféricos, se administra en asociación

con inhibidores de la L-dopa-descarboxilasa (benserazida o carbidopa); para reducir su metabolismo por la MAO B se utiliza el inhibidor específico selegilina y para paliar su metabolización por la COMT se emplean los inhibidores entacapona y tolcapona. Con el mismo fin se emplean agonistas dopaminérgicos, en particular algunos derivados ergóticos y ergolénicos.

Por su capacidad de inhibir la secreción de *prolactina* se utilizan agonistas dopaminérgicos ergóticos para suprimir la lactación, para mejorar cuadros de esterilidad y en el tratamiento de *tumores hipofisarios* (v. cap. 49). También se emplean para reducir la inhibición de la somatotropina en la *acromegalia* (v. cap. 49).

b) Antagonistas. Los antagonistas dopaminérgicos se emplean en diversas *alteraciones psiquiátricas* (v. cap. 31), en la *neuroleptoanestesia* (v. cap. 28), en el tratamiento de los *vómitos* (v. cap. 44) y en ciertas enfermedades que cursan con *movimientos anormales* (p. ej., coreas; v. cap. 30).

BIBLIOGRAFÍA

Amara SG, Kuhar M. Neurotransmitter transporters: Recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.

Bülbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1987; 39: 49-96.

Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 19-40.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland: Sinauer Associates, 1997.

Hieble JP, ed. *Cardiovascular function of peripheral dopamine receptors*. Nueva York: Marcel Dekker, 1990.

Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 333-364.

Matthews G. Neurotransmitter release. *Ann Rev Neurosci* 1996; 19: 219-233.

Minneman KP. α_1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca^{2+}. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 87-119.

Minneman KP, Esbenshade TA. α_1-Adrenergic receptor subtypes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34: 117-133.

Minneman KP, Pittman RN, Molinoff PB. β-adrenergic receptor subtypes: properties, distribution and regulation. *Ann Rev Neurosci* 1981; 4: 419-462.

Pulvirenti L, Koob GF. Dopamine receptor agonists, partial agonists and psychostimulant addiction. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 374-379.

Receptor & Ion Channel Nomenclature Supplement. *Trends Pharmacol Sci*, supl 1997.

Riederer P, Youdim MBH, eds. Amine oxidases and their impact on Neurobiology. *J Neural Transm* Suppl 32. Viena: Springer, 1990.

Ruffolo RR, Hieble JP. α-Adrenoceptors. *Pharmacol Ther* 1994; 61: 1-64.

Ruffolo RR, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP. Pharmacologic and therapeutic applications of α_2-adrenoceptor subtypes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 243-279.

Seiden LS, Sabol KE. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 639-677.

Starke K. Presynaptic α-autoreceptors. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 107: 73-146.

Starke K, Göthert M, Kiebinger H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev* 1989; 69: 864-989.

Trendelenburg U, Weiner N, eds. Catecholamines I y II. *Handbook of experimental pharmacology*, vols. 90/1 y 90/2. Berlín: Springer, 1988.

Venter JC, Fraser CM, Kerlavage AR, Buck MA. Molecular biology of adrenergic and muscarinic cholinergic receptors. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1197-1208.

Waldmeier PC. Amine oxidases and their endogenous substrates. *J Neural Transm*, 1987; supl 23: 55-72.

Weiner N, Molinoff PB. Catecholamines. En: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, eds. *Basic Neurochemistry*, 5.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1994.

Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Presynaptic, ganglionic, and gastrointestinal dopamine receptor in the periphery. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 165-216.

16

Fármacos que modifican la actividad simpática

J. A. García-Sevilla y *F. Barturen*

Dada la trascendente participación del sistema simpático en numerosas funciones del organismo, su modificación mediante fármacos produce efectos importantes, muchos de los cuales son aprovechados con fines terapéuticos. La interferencia sobre la actividad simpática se realiza por dos mecanismos fundamentales: *a)* el bloqueo de los α y β-adrenoceptores y *b)* la manipulación de la extraordinaria dinamicidad de la terminación noradrenérgica.

En diversos capítulos se estudian estos fármacos de acuerdo con los problemas patológicos que pueden aliviar. Pero resulta conveniente, por razones de coherencia didáctica, agrupar en una visión de conjunto las posibilidades farmacológicas de acción.

I. ANTAGONISTAS DE LOS α-ADRENOCEPTORES

A. CONCEPTOS GENERALES

1. Concepto, mecanismo de acción y clasificación

Son sustancias de gran heterogeneidad estructural (fig. 16-1) que muestran afinidad estereoquímica por los α-adrenoceptores e inhiben tanto la actividad simpática endógena en su manifestación α-adrenérgica, como la acción de los fármacos agonistas α-adrenérgicos. La afinidad de estos fármacos por los α-adrenoceptores puede no ser muy selectiva, de forma que algunos de ellos pueden ocupar también receptores de otra naturaleza. Así, por ejemplo, muchos derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno (ergóticos) ocupan también receptores dopaminérgicos y serotonérgicos; muchos neurolépticos (v. cap. 31) son también α-bloqueantes, además de bloquear receptores dopaminérgicos. Además, algunos bloqueantes α-adrenérgicos se comportan como agonistas parciales: estimulan o bloquean el receptor α-adrenérgico en función de la existencia y concentración de otros agonistas con mayor o menor actividad intrínseca que ellos mismos.

Al distinguir dos familias de α-adrenoceptores, se han diferenciado también antagonistas con mayor afinidad por uno u otro subtipo. En la actualidad, el mayor fruto terapéutico se obtiene del bloqueo de los receptores α_1, por lo que son los más ampliamente utilizados, estando en estudio las posibilidades terapéuticas del bloqueo selectivo de los α_2-adrenoceptores.

El bloqueo de los receptores α puede ser de dos tipos: reversible e irreversible; los antagonistas reversibles se disocian del receptor, mientras que los irreversibles o no lo hacen u ocasionan alteraciones irreversibles en el receptor, inutilizándolo. En consecuencia, el bloqueo de los primeros es fácilmente vencible por los agonistas, pero el de los segundos es prolongado y no vencible, comportándose en ciertos aspectos como un antagonismo no competitivo (v. cap. 2). En la tabla 16-1 se expone una clasificación funcional de los principales fármacos.

2. Consecuencias generales del bloqueo α_1

2.1. Efectos cardiovasculares

Debido al protagonismo de la actividad α-adrenérgica en el mantenimiento del tono vascular arterial y venoso, los efectos predominantes de los α-bloqueantes se aprecian a nivel cardiovascular. Según si el bloqueo predomina sobre el territorio arteriolar o venoso, predominará, respectivamente, la reducción de las resistencias periféricas y en consecuencia la poscarga del corazón o la reducción del retorno venoso, con repercusión sobre la precarga.

La reducción de las resistencias periféricas por bloqueo α_1-adrenérgico provoca hipotensión y taquicardia refleja; al ser ésta un efecto β, no resulta bloqueada. Los bloqueantes que también antagonizan los receptores α_2 presinápticos en las terminaciones simpáticas del corazón potenciarán este fenómeno reflejo al generar una facilitación de la liberación de noradrenalina, objetivable en sangre periférica, con un aumento más pronunciado de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Este incremento reflejo del tono simpático activará, además, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose retención de sodio y agua. En consecuencia se puede apreciar un aumento del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo en territorio muscular, piel, mucosas (p. ej., congestión nasal) y área esplácnica, tanto mayor

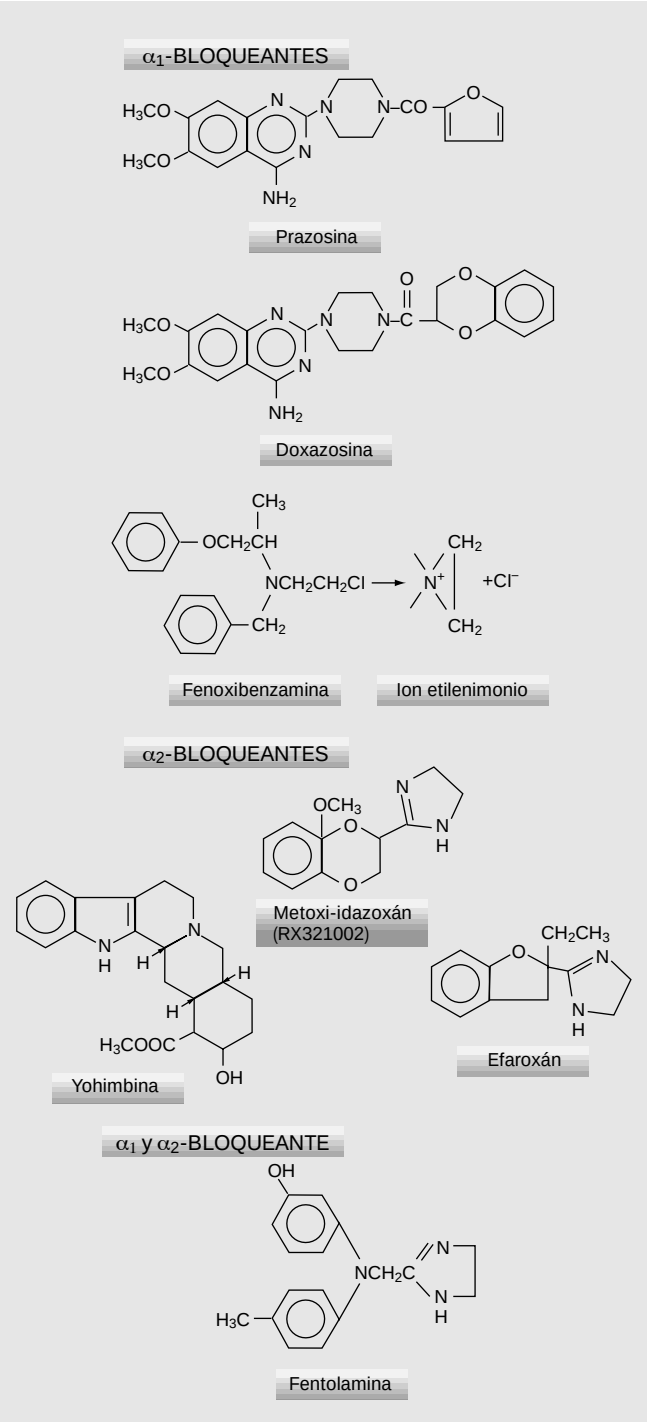


Fig. 16-1. Fármacos antagonistas de los α-adrenoceptores.

cuanto más vasoconstricción de carácter simpático exista previamente (estados hipovolémicos, ortostatismo, etc.).

La reducción en el retorno venoso implica una disminución de la precarga y, en consecuencia, del gasto cardíaco. Si la reducción en el retorno es grande, se puede provocar hipotensión postural, que estará agravada por la pérdida de respuesta al reflejo compensador vasoconstrictor.

Tabla 16-1. Clasificación de los antagonistas α-adrenérgicos, en función del tipo de bloqueo

1. *Antagonistas α_1*
   - *a)* Bloqueo reversible
     - Quinazolinas: prazosina, doxazosina, trimazosina, terazosina y alfuzosina
     - Imidazolinas: fentolamina y tolazolina (similar actividad antagonista α_2)
     - Ergóticos: ergotamina, LSD25 y derivados
     - Varios: famsulosina, urapidilo, indoramina, corinantina, ketanserina y algunos neurolépticos
   - *b)* Bloqueo irreversible
     - Haloalquilaminas: fenoxibenzamina y dibenamina (cierta actividad antagonista α_2)
     - Imidazolinas: cloroetilclonidina
     - Varios: prazobind
2. *Antagonistas α_2*
   - *a)* Bloqueo reversible
     - Indolalquilaminas: yohimbina y rauwolscina
     - Imidazolinas: metoxi-idazoxán (RX821002), idazoxán, efaroxán, midaglizol e imiloxán
     - Varios: mirtazepina y fluparoxán
   - *b)* Bloqueo irreversible
     - Varios: benextramina y EEDQ (similar actividad antagonista α_1)
3. *Antagonistas α y β*
   - Varios: labetalol, prizidilol y medroxalol

Los antagonistas de los α-adrenoceptores producen, de manera específica, el fenómeno denominado inversión de la respuesta a la adrenalina, ya que, al bloquear la actividad α_1, se mantiene la actividad β_2 vasodilatadora; en cambio, sólo reducen o inhiben (pero no invierten) la respuesta hipertensora a la noradrenalina.

2.2. Otros efectos

Además de los descritos, pueden aparecer efectos resultantes del bloqueo de α_1-adrenoceptores que median respuestas distintas a la contracción del músculo liso vascular. Entre los efectos no cardiovasculares destacan los que producen al bloquear los α-adrenoceptores en el conjunto formado por la vejiga urinaria, próstata y uretra proximal: inhiben la contracción del trígono, el esfínter vesical y el músculo liso de la uretra proximal y prostática; de este modo facilitan la micción en pacientes con hipertrofia prostática benigna o con disfunción vesico-prostato-uretral. Inhiben también la eyaculación, reduce la sudoración simpática y facilitan la congestión nasal.

3. Consecuencias generales del bloqueo α_2

La farmacología del antagonismo α_2 está aún poco desarrollada en cuanto a la disponibilidad de fármacos para

uso clínico; aunque dada la importancia fisiológica de este receptor, se vislumbra un gran potencial terapéutico. El bloqueo de los α_2- adrenoceptores presinápticos produce un incremento en la liberación de noradrenalina y de serotonina, que en el SNC puede significar un potencial efecto antidepresivo. Asimismo, el bloqueo de los α_2-adrenoceptores postsinápticos vasculares (arterias y venas) favorece la vasodilatación con un claro potencial antihipertensor, aunque el bloqueo α_2 central puede significar un incremento en el tono del centro vasomotor. En los bronquios, el bloqueo α_2 puede disminuir la constricción mediada por los α_2-adrenoceptores y en el páncreas puede incrementar la secreción de insulina al antagonizar el mecanismo adrenérgico inhibidor.

B. ACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS PRINCIPALES α-BLOQUEANTES

1. Quinazolinas

Destaca la **prazosina** (fig. 16-1), que se caracteriza por bloquear de manera selectiva y con gran potencia los receptores α_1. En consecuencia produce vasodilatación arteriolar y venosa, que originan reducción de la poscarga y la precarga cardíacas, con escasa reacción taquicardizante. La hipotensión postural, en cambio, puede ser muy intensa, sobre todo tras la primera dosis y en especial en pacientes de edad avanzada, probablemente por reducción en la sensibilidad del arco reflejo. La prazosina también es un inhibidor del grupo de enzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (AMPc).

Sus acciones farmacológicas y su farmacocinética se estudian con detalle en el capítulo 39 como hipotensor, y en el capítulo 36 por su acción sobre la dinámica cardíaca.

La **doxazosina** (fig. 16-1) y la **terazosina** son análogos estructurales de la prazosina con selectividad similar para los receptores α_1, pero con una semivida y una duración del efecto más prolongadas, lo que permite la prescripción en dosis única diaria, frente a la prazosina que debe administrarse cada 8 horas. Estas sustancias presentan además un período de latencia más prolongado para la instauración del efecto hipotensor, lo cual se ha relacionado con su menor tendencia a producir hipotensión postural.

Otro análogo, la **trimazosina,** con una semivida semejante a la de la prazosina, presenta, como la doxazosina y la terazosina, una duración de efecto prolongado por su transformación en el metabolito activo 1-hidroxitrimazosina. Junto con su capacidad para bloquear α_1-adrenoceptores, la trimazosina produce un efecto relajante directo sobre la musculatura lisa vascular.

La **alfuzosina** y la **tamsulosina** son bloqueantes del α_1-adrenoceptor con cierta selectividad de acción a la altura del tracto urinario inferior. Inhiben la contracción de la cápsula prostática, del trígono vesical y del músculo liso de la uretra proximal. En consecuencia, reducen la sintomatología de la hipertrofia prostática benigna. La tamsulosina, para la que se ha demostrado una selectividad α_{1A} significativa, presenta una semivida que permite, en su presentación de liberación retardada, una administración en dosis única diaria. A las dosis habituales no tiene efectos colaterales importantes sobre la presión arterial.

2. Imidazolinas

La **fentolamina** (fig. 16-1) bloquea de forma similar los receptores α_1 y α_2; en consecuencia, junto con la actividad vasodilatadora se produce taquicardia, a la que contribuyen los siguientes factores: respuesta refleja, facilitación de la liberación de noradrenalina y estimulación directa sobre el corazón.

Ocupa además receptores diversos: se comporta como agonista indirecto, por liberar histamina de los mastocitos, de receptores histamínicos H_1 y H_2 (de ahí el aumento de la secreción gástrica) y de receptores colinérgicos muscarínicos (estimulación de la motilidad gastrointestinal) y como antagonista de receptores serotonérgicos.

Se absorbe mal por vía gastrointestinal y atraviesa mal la barrera hematoencefálica. Sus principales reacciones adversas son hipotensión, taquicardia, arritmias, aumento de secreción gástrica y diarrea.

La **tolazolina** es algo menos potente que la fentolamina y presenta mejor absorción oral que ésta; por lo demás, sus características son semejantes.

El **idazoxán,** el **efaroxán,** el **midaglizol** y el **imiloxán** son nuevos derivados con especial selectividad por los α_2-adrenoceptores, que se encuentran en fase avanzada de estudio clínico, por sus potenciales propiedades antidepresivas y/o antidiabéticas.

3. Derivados ergóticos

3.1. Características químicas

Bajo el término de ergóticos se incluye un conjunto de alcaloides naturales presentes en el hongo *cornezuelo del centeno,* así como sus derivados sintéticos y semisintéticos. Se caracterizan por poseer el anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido *d-lisérgico* por adición de un grupo carboxílico en la posición 8. Del ácido lisérgico derivan dos grandes grupos (fig. 16-2):

a) Amidas simples que poseen un grupo carboxamida: **dietilamida de ácido lisérgico** (LSD25), **ergobasina** o ergonovina.

b) Alcaloides peptídicos en los que el nitrógeno del grupo carboxamida forma parte de una compleja porción tripeptídica con estructura cíclica: **ergotamina** o complejo de la **ergotoxina** (ergocristina, ergocriptina y ergocornina).

Existe un enorme número de derivados sintéticos y semisintéticos. Con interés terapéutico destacan las amidas simples, como **metilergobasina, lisurida, pergolida** y **metisergida,** y los alcaloides peptídicos, como **dihidroergotamina, dihidroergotoxina** o **codergocrina** y **bromocriptina.**

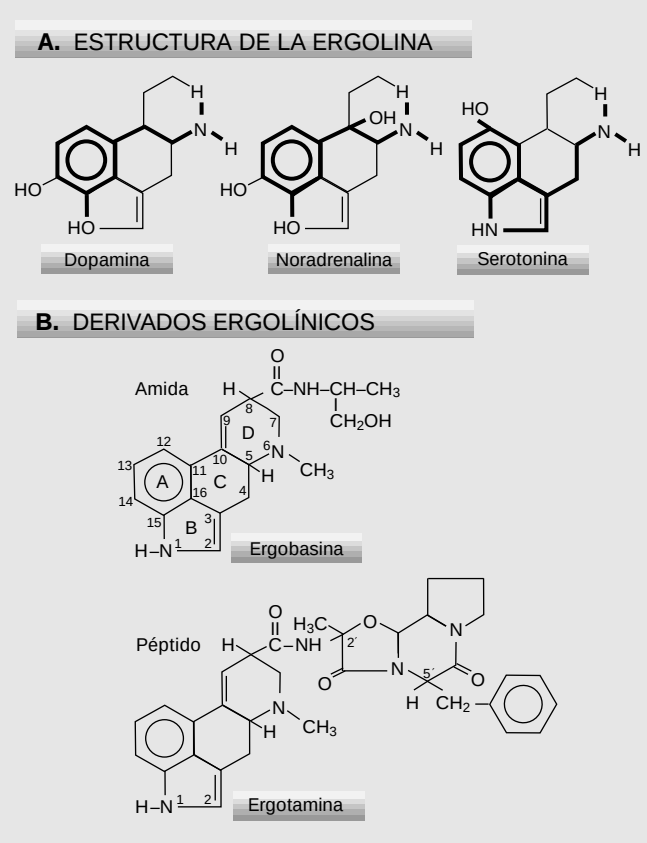


Fig. 16-2. A) Estructura de la ergolina que contiene (en trazado grueso) el esqueleto de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina. B) Estructuras de dos fármacos representativos de los dos grupos de derivados ergóticos.

3.2. Características generales

La estructura química de la ergolina contiene el esqueleto de tres neurotransmisores fundamentales: la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (5- hidroxitriptamina) (fig. 16-2). Esto explica que muchos ergóticos presenten afinidad variable por los receptores correspondientes y que en su interacción puedan comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de estos tres tipos de receptores. De ello se deduce que la actividad farmacológica es enormemente compleja. A ello se suma la particular afinidad por diversos tejidos, incluido el SNC, en función de las peculiaridades farmacocinéticas de cada compuesto. A pesar de estas abigarradas acciones farmacológicas, para cada compuesto suelen predominar unos efectos determinados, por lo que cada uno ocupa un lugar particular en terapéutica.

En general, las amidas simples carecen de afinidad por los α-adrenoceptores, en contraste con los alcaloides peptídicos naturales y sus derivados dihidrogenados.

3.3. Ergotamina y dihidroergotamina

Sus principales acciones farmacológicas se deben a la actividad agonista parcial en los α-adrenoceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT (v. cap. 19). En consecuencia, pueden comportarse como α-bloqueantes en situaciones y sistemas sometidos a estimulación simpática, al mismo tiempo que producen vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial. Pero parte de esta actividad vasoconstrictora se debe también a la activación de receptores serotonérgicos. Así pues, son capaces de producir vasoconstricción y, al mismo tiempo, antagonizar la provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina.

Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña. Sin embargo, su acción es más compleja y en ella interviene la activación de receptores 5-HT_{1D} por los que la dihidroergotamina tiene alta afinidad. Estos receptores están situados en terminaciones sensoriales del trigémino y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos (v. cap. 19, III).

La ergotamina y, en menor medida, la dihidroergotamina estimulan además otros órganos con fibra muscular lisa, como el intestino y el útero, y activan la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, provocando náuseas y vómitos.

La absorción por vía gastrointestinal de la **ergotamina** presenta una biodisponibilidad del 5 %, con un $t_{máx}$ de 2 horas; los niveles máximos alcanzados varían mucho de un individuo a otro. La absorción es acelerada por la presencia de cafeína, a la que se asocia con frecuencia en preparados comerciales y por fármacos procinéticos (v. cap. 44).

Se absorbe también por vía rectal, pero de manera irregular. La $t_{1/2\beta}$ es de 16-31 horas. El efecto clínico terapéutico tarda unas 5 horas en alcanzar su máximo cuando la absorción es oral, acortándose el tiempo por vía parenteral.

La ergotamina no se debe emplear en mujeres embarazadas, en pacientes hipertensos o con otros problemas cardiovasculares y, como norma general, en personas mayores de 55-60 años. Los ergóticos no deben usarse de forma continuada por la posibilidad de provocar ergotismo o cefaleas de rebote.

Las reacciones adversas son fundamentalmente de carácter vascular: espasmos arteriales que, en situaciones crónicas, terminan por lesionar la íntima, parestesias, dolor torácico, calambres musculares y crisis anginosas. El ergotismo crónico por adicción se caracteriza por la aparición de cefaleas de rebote y extremidades frías que pueden terminar en gangrena. Pueden producir diarrea, náuseas y vómitos; los vómitos son bien controlados con benzamidas (v. cap. 44).

3.4. Otros ergóticos

La **ergobasina** y la **metilergobasina** poseen escasa acción α-bloqueante; tienen, en cambio, gran actividad sobre la fibra lisa uterina y se utilizan para el control de la hemorragia posparto (v. cap. 51).

La **codergocrina** y la **nicergolina** se describen en el capítulo 34, en relación con su discutible valor para el tratamiento de síndromes de envejecimiento y degeneración neuronal.

La **bromocriptina,** la **pergolida** y la **lisurida** destacan principalmente por su capacidad para estimular receptores dopaminérgicos y como tales se describen en los capítulos 15, 30 y 49.

La **metisergida** está relacionada principalmente con su acción sobre receptores serotonérgicos y se estudia en el capítulo 19 en relación con la profilaxis de las crisis de jaqueca.

4. Varios

En este apartado destaca el **urapidilo,** que presenta una estructura química diferente a la prazosina y añade a su efecto antagonista α_1 periférico un efecto hipotensor de origen central que no involucra el estímulo de receptores α_2. El urapidilo posee además un moderado efecto antagonista β_1 que podría justificar, junto con su efecto central, la tendencia que presenta a provocar bradicardia.

La **yohimbina** (fig. 16-1) es un antagonista competitivo sobre α_2-adrenoceptores que incluye dos diasteroisómeros: la **rauwolscina** (notable selectividad como antagonista α_2) y la **corinantina** (gran selectividad como antagonista α_1). Las aplicaciones potenciales de la yohimbina se extienden al tratamiento de ciertas formas de disfunción sexual masculina, a la neuropatía diabética y a la hipotensión postural.

La **mirtazepina** y el **fluparoxán** son antagonistas potentes y selectivos de los α_2-adrenoceptores, con un potencial terapéutico en los campos de la depresión y la diabetes.

5. Antagonistas irreversibles

El de mayor interés en terapéutica es la **fenoxibenzamina.** Produce un bloqueo de los receptores α_1 y α_2 en dos fases: primero de carácter reversible y después irreversible, de duración muy prolongada, por su capacidad para unirse en forma covalente a los receptores α. En consecuencia, la recuperación de funcionalidad α-adrenérgica dependerá de la síntesis de nuevos receptores. Su especificidad por los dos subtipos de receptores α es intermedia entre la de la prazosina y la de la fentolamina. Se comporta también como antagonista de otros receptores: dopaminérgicos, serotonérgicos, histamínicos H_1 y colinérgicos muscarínicos. Inhibe parcialmente los procesos de captación activa de noradrenalina y otras aminas. Como consecuencia de la acción α-bloqueante, la hipotensión puede ser acusada, tanto más cuanto más contribuya el tono simpático endógeno al mantenimiento de la tensión arterial.

Por vía gastrointestinal, la biodisponibilidad es del 20-30 %. Por su liposolubilidad pasa la barrera hematoencefálica. En el SNC puede producir signos de excitación bulbar (náuseas, vómitos, hiperventilación y convulsiones) o de sedación, cansancio y somnolencia. Los efectos secundarios, además de los centrales, son hipotensión postural con taquicardias y arritmias, hipotensión mantenida (por vía IV), miosis, congestión nasal y pérdida de eyaculación.

La **benextramina** y el **EEDQ** son antagonistas irreversibles de α-adrenoceptores con mayor selectividad por el tipo α_2. En la actualidad carecen de interés en terapéutica, quedando limitado su uso al campo de la investigación.

6. α_1 y β-bloqueantes

Los más conocidos son el **labetalol** y el **carvedilol,** cuya farmacología se explica en el capítulo 39.

7. Aplicaciones terapéuticas de los antagonistas α_1

a) Hipertensión esencial. En la actualidad existe una tendencia creciente a adoptar aproximaciones individualizadas al tratamiento antihipertensivo con un mayor número de fármacos incluidos entre las opciones terapéuticas de primera línea. El desarrollo de nuevos antagonistas α_1 con mayor duración de efectos, así como el conocimiento de la capacidad de estos bloqueantes para reducir las tasas de colesterol o amortiguar el incremento que provoca el tratamiento crónico con diuréticos, ha influido de forma decisiva en la inclusión de estos fármacos (prazosina y análogos) como alternativa a diuréticos, β-bloqueantes, antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (v. cap. 39).

b) Hipertrofia prostática benigna. La resección transuretral (RTU) es el tratamiento de referencia. Sin embargo, la RTU es relativamente costosa y conlleva un riesgo de morbimortalidad asociado, especialmente en la población de edad avanzada. La disponibilidad de fármacos bloqueantes α_1-adrenérgicos con selectividad relativa para el tracto urinario inferior, como la tamsulosina y la alfuzosina, de contrastada eficacia clínica y con escasos efectos cardiovasculares, ofrece una buena alternativa. La terapéutica farmacológica con tamsulosina (0,4 mg/24 horas) o alfuzosina (2,5 mg/8 horas), asociada o no a inhibidores de testosterona 5-α-reductasa, como la **finasterida** (v. cap. 50), constituye una alternativa a la RTU en pacientes con hipertrofia prostática benigna leve o moderada con componente dinámico importante. Además, es una opción que debe considerarse en pacientes de edad avanzada, en aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada o cuando se persiga un alivio sintomático a la espera de cirugía.

c) Feocromocitoma. Aunque el tratamiento es eminentemente quirúrgico, la terapéutica farmacológica es siempre necesaria para preparar al enfermo y durante la intervención; además, en ocasiones el tumor no es abordable y la única solución posible es interferir en la síntesis de catecolaminas o administrar bloqueantes α y β-adrenérgicos. Las crisis hipertensivas del feocromocitoma se tratan con fentolamina IV, a la dosis inicial de 0,5 mg; si no hay respuesta hipotensora inmediata, se llega hasta los 5 mg. A veces se requiere la infusión IV de 0,5 mg/min. Para la preparación preoperatoria se recomienda la fenoxibenzamina; se comienza con 10 mg por vía oral cada 12 horas, aportando un importante volumen de líquido y aumentando 10-20 mg cada 1-2 días hasta al-

canzar un grado moderado de hipotensión ortostática; la dosis es muy variable: de 80 a 200 mg en 24 horas. Durante la operación, 2-5 mg IV de fentolamina pueden ser una alternativa válida. El bloqueo β con propranolol (v. II) se realiza una vez conseguida la normalización de la presión arterial y, en especial, si hay trastornos del ritmo cardíaco. Para los casos inoperables se prefiere el uso de α-metiltirosina, que bloquea la síntesis de catecolaminas (v. III, 1.1).

d) Enfermedades vasculares periféricas. Sólo se deben emplear si hay un componente vasospástico (p. ej., enfermedad de Raynand) y no cuando exista un componente oclusivo importante (p. ej., arteriosclerosis). El aumento de circulación en la piel (aumento de temperatura) no significa que aumente la circulación en toda la extremidad isquémica; incluso puede representar la desviación de sangre en perjuicio de las áreas más necesitadas (v. cap. 41).

e) Insuficiencia cardíaca. La reducción de la precarga y/o la poscarga por vasodilatación venosa y arterial puede mejorar la función cardíaca. La fentolamina y la prazosina, y sus análogos se emplean en determinados supuestos agudos y crónicos, que se explican en el capítulo 36.

f) Ataque agudo de migraña. Al comienzo del ataque (lo más tempranamente posible) se administran 2 mg de ergotamina o dihidroergotamina, preferiblemente por vía rectal; se repite la dosis si no ha habido alivio a los 45 min. No se debe sobrepasar los 6 mg/día, ni se deben utilizar durante más de 5 días consecutivos, o más de 10 mg por semana (v. cap. 19, III, 2).

g) Otras aplicaciones terapéuticas. En la *hipotensión esencial* se puede emplear la dihidroergotamina por su moderada acción vasoconstrictora venosa. En la *impotencia por falta de erección* debida a cuadriplejía, castración y cirugía radical de próstata o de vejiga puede ser útil la inyección intracavernosa de fentolamina (0,5-1,0 mg) con o sin papaverina (30 mg), que produce erección mantenida por aumento de flujo arterial y retención venosa, pero puede ir seguida de priapismo y, a la larga, lesiones fibróticas.

8. Aplicaciones potenciales de los antagonistas α_2

Los nuevos, potentes y selectivos antagonistas de los α_2-adrenoceptores pueden ser útiles en ciertas formas de *depresión endógena,* por aumentar la liberación de noradrenalina y de serotonina en las terminaciones noradrenérgicas **(mirtazepina** y **fluparoxán),** en la *diabetes* porque el bloqueo de receptores α_2 facilita la liberación de insulina **(efaroxán** y **midaglizol)** y en la *hipertensión esencial* por sus acciones periféricas, no centrales. Otras aplicaciones potenciales de estos fármacos incluyen ciertas formas de obesidad (incremento de la lipólisis en adipocitos), la prevención de la agregación plaquetaria en procesos asociados con un exceso de adrenalina circulante y el tratamiento de la disfunción sexual masculina (impotencia).

II. ANTAGONISTAS DE LOS β-ADRENOCEPTORES

1. Concepto y mecanismo de acción

Son sustancias que muestran alta afinidad y especificidad por los β-adrenoceptores y que inhiben tanto la actividad simpática en su manifestación β-adrenérgica como la respuesta a los fármacos agonistas β-adrenérgicos. La inhibición es de carácter competitivo, por lo que resulta vencible al aumentar la actividad simpática o la dosis de fármaco adrenérgico: las curvas dosis-efecto referidas a los diversos efectos simpáticos se desplazan a la derecha de forma paralela.

Los fármacos β-bloqueantes se fijan al β-adrenoceptor, pero no activan la adenililciclasa. La fijación es específica, pero el complejo formado, a diferencia de lo que sucede con los agonistas, permanece en estado de baja afinidad, incapaz de formar el complejo ternario con la proteína G. La presencia de GTP no modifica este estado de afinidad (v. cap. 3, II, 1.2). Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que algunos β-bloqueantes (ICI 118551, betaxolol y propranolol) (tabla 16-2) presentan *actividad intrínseca negativa* y pueden comportarse, en determinadas circunstancias, como *agonistas inversos* sobre los β-adrenoceptores (v. cap. 2, II, 3). Por ejemplo, en tejido cardíaco de ratones transgénicos con sobreexpresión de β-adrenoceptores el ICI 118551 inhibe la adenililciclasa y provoca una menor producción de AMPc que finalmente resultará en un efecto inotrópico negativo. Esta particularidad de algunos β-bloqueantes y de otros muchos antagonistas de receptores considerados neutros tendrá repercusiones farmacológicas y terapéuticas importantes.

Algunos de estos fármacos bloquean tanto los receptores β_1 como los β_2. Otros, en cambio, antagonizan preferentemente, pero no de manera exclusiva, los receptores β_1; dado que la principal acción β_1 es la cardíaca, se los denomina cardioselectivos, pero la cardioselectividad es relativa y no absoluta, como se explicará más adelante. Finalmente, algunos se comportan como agonistas parciales (v. II, 4.2). También se ha clonado el subtipo β_3 (presente en el adipocito), para el cual no se ha detallado una farmacología específica, aunque muestra escasa afinidad por el propranolol (v. cap. 15).

Dada la importancia de las acciones β-adrenérgicas y su participación o protagonismo en muchas enfermedades, no es de extrañar que los bloqueantes β-adrenérgicos hayan conseguido ocupar un lugar preferente en la terapéutica.

2. Características químicas y clasificación

La semejanza estructural entre los agonistas y los antagonistas β es muy superior a la que presentan los agonistas y los antagonistas α. Derivados de la isoprenalina, casi todos ellos mantienen en su cadena lateral el grupo isopropilamino u otro de tamaño parecido, el cual *es res-*

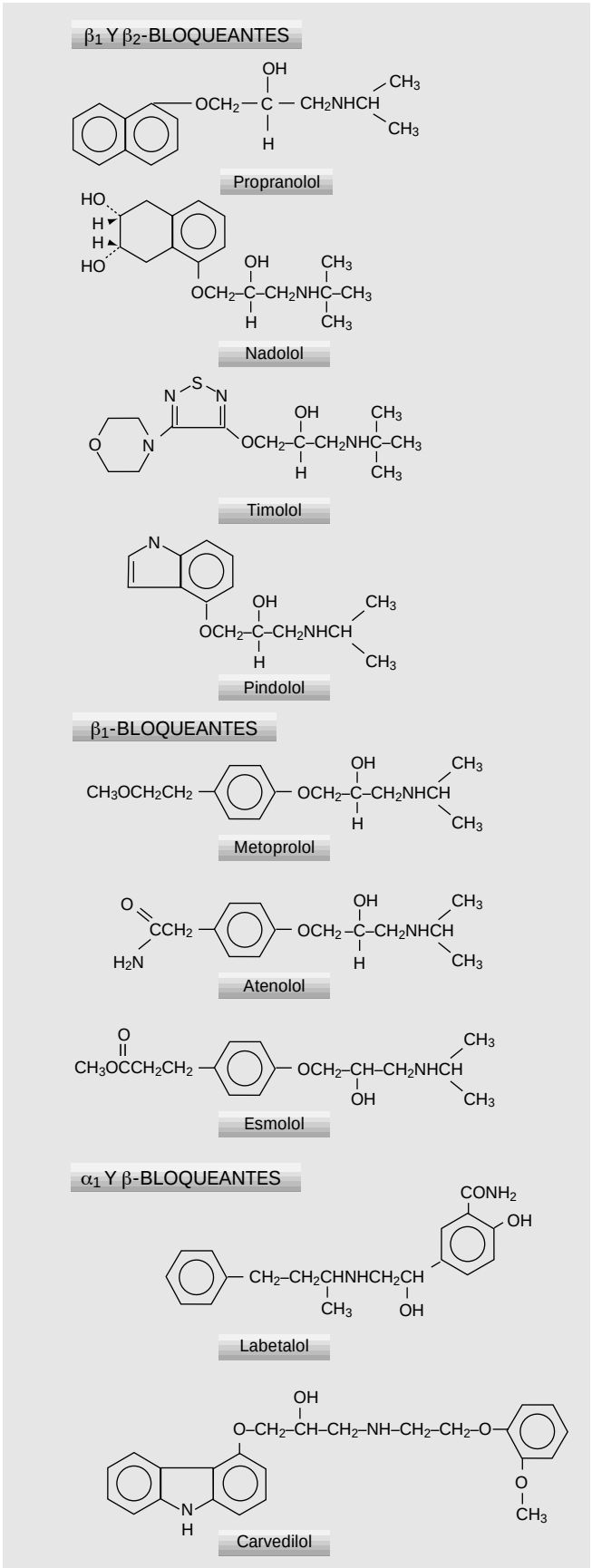


Fig. 16-3. Fármacos antagonistas de los β-adrenoceptores.

Tabla 16-2. Clasificación de los antagonistas β-adrenérgicos, en función de los receptores que bloquean

β_1 y β_2	β_1	β_2	α_1 y β
Alprenolol[a]	Acebutolol	Butoxamina	Carvedilol
Nadolol	Atenolol	ICI 118551[a]	Labetalol
Oxprenolol[b]	Betaxolol[a]	α-metilpropranolol	
Penbutolol	Bisoprolol		
Pindolol[b]	Celiprolol[c]		
Propranolol[a]	Esmolol		
Sotalol	Metoprolol		
Timolol[a]			

[a] Presenta actividad como agonista inverso.
[b] Presenta actividad agonista parcial.
[c] Presenta actividad agonista β_2.

ponsable de la afinidad por el receptor β; poseen también un anillo aromático (más o menos similar al catecol) con sustituciones muy variadas, que facilitan la fijación al receptor y establecen su peculiaridad agonista, antagonista o agonista parcial (fig. 16-3). La forma activa como β-bloqueante es la levo, pero la dextro puede mantener otras acciones, como la estabilización de la membrana.

Desde el punto de vista práctico, la clasificación más útil es la establecida en función de los receptores afectados (tabla 16-2).

3. Consecuencias generales de la acción β-bloqueante

3.1. Efectos cardiovasculares

Los efectos cardíacos del bloqueo β-adrenérgico están determinados primordialmente por el bloqueo de adrenoceptores del subtipo β_1. Reducen la frecuencia cardíaca por actuar sobre el nodo sinusal, en función de la concentración de fármaco y del nivel previo de activación simpática; por esta razón, en personas con un tono simpático bajo, la disminución de la frecuencia puede ser escasa y, en cambio, manifestarse mejor después de hacer ejercicio. El bloqueo β-adrenérgico conlleva, además, una reducción en la velocidad de conducción del nódulo AV, por lo que aumenta el espacio PR del electrocardiograma e incrementa el período refractario, de modo que la acción β-bloqueante de estos fármacos contribuye en gran medida a su eficacia antiarrítmica (v. cap. 38).

Disminuyen la contractilidad del miocardio, la velocidad de expulsión sistólica y la velocidad de elevación de la presión intraventricular (dp/dt). En consecuencia, reducen el gasto cardíaco con independencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica contribuye a disminuir el trabajo cardíaco y el consumo de O_2 miocárdico, lo cual resulta beneficioso en algunos casos de insuficiencia coronaria (v. cap. 40).

Los bloqueantes β-adrenérgicos muestran un marcado carácter hipotensor principalmente como consecuencia

de la disminución del gasto cardíaco secundaria a sus efectos cronotropo e inotropo negativos. Desde un punto de vista teórico, también podrían contribuir a la acción hipotensora los siguientes mecanismos: *a)* la inhibición de la secreción de renina mediada por β_2-adrenoceptores; *b)* una acción sobre el SNC no definida; *c)* una alteración en la sensibilidad de los reflejos barorreceptores, y *d)* el bloqueo de β_2-adrenoceptores presinápticos, cuya activación facilita la liberación de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas. La acción inhibidora de la secreción de renina se aprecia tanto en condiciones basales como cuando está provocada por ciertos estímulos (hemorragia, diuréticos o dieta carente de sodio), pero se puede rechazar una relación directa entre la inhibición de la secreción de renina y el efecto hipotensor, por varias razones: los β-bloqueantes son hipotensores en enfermos con baja secreción de renina y los β_1-bloqueantes son activos a pesar de que la estimulación de secreción de renina es un efecto β_2.

El bloqueo β-adrenérgico y la reducción secundaria del gasto cardíaco desencadena una elevación refleja de la resistencia vascular periférica que es máxima cuando se emplean bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos, ya que al bloquear el estímulo β_2-adrenérgico vascular predomina en algunos territorios el tono α_1-vasoconstrictor.

El desarrollo de fármacos bloqueantes β-adrenérgicos con actividad antagonista α_1 evita el problema del incremento reflejo de resistencias periféricas permitiendo su uso en pacientes con vasculopatía periférica, y abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

3.2. Efectos bronquial y uterino

Los β-bloqueantes reducen el tono broncodilatador, por lo que predomina el tono broncoconstrictor α-adrenérgico y colinérgico. En consecuencia aumenta la resistencia bronquial, especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Lo mismo puede suceder con el tono uterino. Estos efectos no aparecen o son de menor intensidad si se emplean bloqueantes selectivos de los receptores β_1. El **celiprolol,** que presenta además actividad agonista β_2 (tabla 16-2) podría estar especialmente indicado en pacientes hipertensos con asma.

3.3. Efectos metabólicos y hormonales

Puesto que la liberación de insulina generada por catecolaminas es un efecto β_2, cabría deducir que los β-bloqueantes no selectivos provocarían una diabetes en personas susceptibles o que alterarían el control de la glucemia en diabéticos. Sin embargo, al parecer no favorecen la aparición de diabetes, pero reducen la tolerancia a la glucosa en los diabéticos; por el contrario, y dado que los receptores β_2 participan en la movilización de glucosa hepática, cuando existe hipoglucemia, estos fármacos pueden demorar la recuperación de la glucemia previamente disminuida por administración de insulina en pacientes con formas lábiles de diabetes insulinodependiente. La administración de β-bloqueantes a estos pacientes puede producir fenómenos hipoglucémicos importantes; estos efectos son menores con los β_1-bloqueantes.

Los β-bloqueantes, al inhibir la lipólisis, bloquean la liberación de ácidos grasos libres que se produce durante el ejercicio o el estrés. La administración de β-bloqueantes puede provocar un aumento de los triglicéridos totales plasmáticos y una disminución de la fracción de colesterol ligada a las lipoproteínas de alta densidad; este efecto se asocia más al bloqueo β_2. El estímulo β-adrenérgico promueve la incorporación de K^+ al interior de las células musculares esqueléticas, dando lugar a hipopotasemia. Durante la fase aguda del infarto de miocardio se produce una importante liberación de catecolaminas que provocaría hipopotasemia, lo cual es un factor predisponente para el desarrollo de arritmias. En algunos enfermos con hiperparatiroidismo se ha comprobado que el propranolol reduce los niveles de parathormona y de calcio en plasma.

3.4. Efectos sobre la función renal

La administración aguda de β-bloqueantes provoca en general una reducción del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular, con independencia de su selectividad y de la actividad agonista parcial, con excepción del nadolol. Tras la administración crónica, los β-bloqueantes no cardioselectivos reducen ligeramente la velocidad de filtración glomerular y el flujo renal, mientras que los cardioselectivos no suelen afectarlos. Por lo general, estos efectos carecen de trascendencia clínica.

3.5. Otras acciones farmacológicas

Muchos de los β-bloqueantes tienen, además, la capacidad de inhibir los canales de Na^+ en membranas cardíacas o nerviosas, comportándose como *anestésicos locales* (tabla 16-3). Sin embargo, esta acción no tiene trascendencia clínica, ya que sólo se aprecia a concentraciones muy superiores a las que se consiguen en terapéutica.

Reducen la *presión intraocular,* especialmente en ojos glaucomatosos, por un mecanismo no bien conocido; disminuyen la producción de humor acuoso, pero también facilitan su drenaje. Son eficaces en aplicación tópica; incluso la aplicación unilateral consigue reducir la presión intraocular bilateral. Este efecto parece estar mediado por receptores β_2.

En el *SNC,* los β-bloqueantes ejercen varios efectos, aunque no se ha aclarado todavía en qué grado se deben a la acción β-bloqueante, a la acción «anestésica local» sobre membrana o, incluso, a su capacidad de bloquear receptores serotonérgicos centrales. Modifican en grado diverso el patrón electroencefalográfico y las fases del

Tabla 16-3. Propiedades farmacodinámicas de los β-bloqueantes

	Potencia β-bloqueante (propranolol =1)	Cardio-selectividad relativa	Actividad agonista parcial	Estabilización de membrana	Actividad antiarrítmica
Acebutolol	0,3	+	+	+	+
Alprenolol	1,0	0	++	+	+
Atenolol	1,0	+	0	0	+
Bisoprolol	5	+++	0	±	+
Carvedilol	5,0	0	0	?	+
Celiprolol	1,0	+	++	0	+
Esmolol	≈ 1,0	+	0	0	+
Labetalol	0,3	0	0	+	+
Metoprolol	1,0	+	0	±	+
Nadolol	2-4	0	0	0	+
Oxprenolol	0,5-1,0	0	++	+	+
Penbutolol	≈ 5-25	0	+	+	+
Pindolol	6,0	0	+++	+	+
Propranolol	1,0	0	0	++	+
Sotalol	0,3	0	0	0	+
Timolol	6,0	0	0	0	+

sueño; mejoran la eficacia de los neurolépticos en síntomas esquizofrénicos rebeldes, y ayudan a controlar la sintomatología psíquica y adrenérgica periférica de los estados de ansiedad. Mejoran profilácticamente el número y la intensidad de los ataques de jaqueca (v. cap. 19, III).

El pindolol (fig. 16-3) se comporta además como un potente antagonista en los autorreceptores 5-HT_{1A} situados en el soma y dendritas de neuronas serotonérgicas, siendo su función la de bloquear la liberación endógena de 5-HT. El antagonismo ejercido en estos autorreceptores, por lo tanto, facilitará la liberación de 5-HT (v. fig. 19-5). Por esta razón, el pindolol acelera la acción antidepresiva de los fármacos que inhiben la recaptación de 5-HT (v. cap. 32).

Poseen una clara *acción antitremorígena,* por bloqueo de receptores β_2 en el músculo esquelético. Este efecto reviste interés para el tratamiento del temblor esencial o sintomático y del mioclono esencial familiar. El efecto sobre la sintomatología ansiosa y antitremorígeno de los β-bloqueantes es la base de su utilización en ciertos deportes (p. ej., tiro) y en la ansiedad.

Se ha descrito que los β-bloqueantes reducen la *afinidad de la hemoglobina por el O_2,* desplazando hacia la derecha la curva de disociación de la hemoglobina. No se sabe si ello podría facilitar la fijación de O_2 en los tejidos.

4. Propiedades farmacodinámicas de los antagonistas β-adrenérgicos

4.1. β-Bloqueantes inespecíficos

El **propranolol,** primer β-bloqueante ampliamente utilizado, es un antagonista competitivo que muestra afinidad similar por los receptores β_1 y β_2 y que carece de actividad intrínseca simpaticomimética, aunque en determinadas circunstancias puede mostrar agonismo inverso. Presenta además efectos anestésicos locales, si bien a concentraciones muy superiores a las que se alcanzan habitualmente en su empleo clínico. Como β-bloqueante inespecífico, su empleo en patología cardiovascular está condicionado por los importantes efectos adversos derivados del bloqueo de β_2-adrenoceptores (broncospasmo, vasoconstricción y trastornos del metabolismo de hidratos de carbono). Similar perfil farmacodinámico presentan el **sotalol,** el **timolol** y el **nadolol,** aunque carecen de acción estabilizante de membrana y el primero presenta menor potencia β-bloqueante (tabla 16-3).

4.2. β-Bloqueantes con actividad agonista parcial

Los fármacos que siguieron a la introducción del propranolol demostraron poseer, en diferente medida, actividad intrínseca simpaticomimética, destacando el **oxprenolol** y el **pindolol.** Estos fármacos se comportan como agonistas parciales, de modo que el resultado de su administración depende en gran medida del grado de activación simpática en ese momento y en cada sistema concreto. En situaciones de baja actividad simpática, la reducción de la función cardíaca puede ser inapreciable o incluso observarse incremento en el gasto cardíaco, mientras que en condiciones de ejercicio submáximo, el oxprenolol y el pindolol serían sólo ligeramente menos efectivos que el propranolol, reduciendo la frecuencia cardíaca. Los β-bloqueantes que se comportan como agonistas parciales simpáticos (tabla 16-3) se han propuesto como fármacos que pueden ser utilizados incluso en casos de insuficiencia cardíaca y de bradicardia, y en casos de asma bronquial o de insuficiencia vascular periférica. La realidad clínica demuestra que las posibles ventajas de los β-bloqueantes con actividad agonista parcial no se traducen en hechos reales y que, por lo general, continúan teniendo el mismo riesgo de provocar insuficiencia

cardíaca, broncospasmo y vasoconstricción periférica; sin embargo, en casos aislados podrían ponerse de manifiesto esas posibles ventajas. Similares características farmacodinámicas presentan el **penbutolol** y el **alprenolol.**

4.3. β-Bloqueantes selectivos

El primer β-bloqueante desarrollado con selectividad importante para el subtipo β_1 fue el **practolol,** fármaco que tuvo que retirarse por su importante toxicidad; posteriormente se desarrolló una amplia variedad de ellos: **atenolol, acebutelol, metoprolol** y **bisoprolol.** Se consideran selectivos aquellos fármacos cuya DE_{50} necesaria para bloquear los receptores β_1 difiere notablemente de la requerida para bloquear los β_2. Los β_1-bloqueantes, también denominados cardioselectivos (tabla 16-3), presentan teóricamente las siguientes ventajas: *a)* reducir la actividad cardíaca con dosis que no alteran el tono bronquial, vascular o uterino; *b)* no interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono, y *c)* mantener o ampliar la eficacia hipotensora al no bloquear la acción vasodilatadora β_2. Sin embargo, el concepto de cardioselectividad es relativo, porque si las dosis se elevan suficientemente, el fármaco se combina con ambos tipos de receptores. Aun así, está confirmado que estos fármacos producen en menor grado reacciones de broncoconstricción y que, por lo tanto, pueden ofrecer ventajas en presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva. Recientemente se ha introducido el **esmolol** que, por su corta semivida (tabla 16-4), resulta de interés en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y en otras situaciones de inestabilidad hemodinámica.

Se han desarrollado también bloqueantes selectivos β_2 como la **butoxamina,** el **α-metilpropranolol** y el **ICI 118551,** pero carecen de aplicación clínica.

4.4. β-Bloqueantes selectivos con actividad agonista

Desde un punto de vista teórico es posible incorporar en una misma molécula actividad agonista para un receptor y antagonista para el otro. Siguiendo este principio se han desarrollado moléculas con actividad antagonista para receptores β_1 y capaces de activar simultáneamente receptores β_2, de modo que el efecto hipotensor que se logra mediante la reducción del gasto cardíaco sea potenciado por vasodilatación periférica (por estímulo β_2) y que el beneficio terapéutico de su uso pueda hacerse extensivo a pacientes con broncopatía o enfermedad vasospástica o vasooclusiva. El **celiprolol** y el **dilevalol** son los máximos exponentes de este prometedor grupo de fármacos para el que se ha propuesto el término de *β-bloqueantes de tercera generación* (tabla 16-3).

Entre los últimos β-bloqueantes disponibles destacan el **labetalol** y el **carvedilol.** El labetalol contiene dos centros ópticos y, en consecuencia, cuatro diasteroisómeros con diferentes propiedades farmacodinámicas. La forma racémica de labetalol presenta actividad bloqueante α_1, β_1 y β_2-adrenérgica, además de actividad agonista parcial β_2, y capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina (tabla 16-3). De similar perfil farmacológico es el carvedilol (antagonista β_1 y α_1). El antagonismo α_1 del labetalol y el carvedilol contribuye al efecto hipotensor de estos β_1-bloqueantes selectivos.

5. Características farmacocinéticas de los antagonistas β-adrenérgicos

5.1. Absorción y biodisponibilidad

Con excepción del atenolol y del nadolol (absorción del 50 %) los β-bloqueantes se absorben muy bien por vía oral, alcanzándose la concentración máxima al cabo de 1-3 horas de su administración (tabla 16-4). Existen preparados de liberación retardada para el alprenolol, el propranolol y el oxprenolol, con el fin de alargar la duración de su acción. La biodisponibilidad del propranolol, el alprenolol, el labetalol y el carvedilol es muy baja debido a su elevada fracción de extracción hepática y a su rápido metabolismo, pero cuando la dosis oral es muy alta, la extracción hepática se satura y la biodisponibilidad aumenta lógicamente, la inyección intravenosa de una dosis de propranolol conseguirá niveles plasmáticos mucho mayores que la misma dosis oral. Existen preparados para inyección intravenosa en medio hospitalario para cuando se precise un inicio de efecto rápido o no pueda utilizarse la vía oral. Estos preparados se han realizado para el propranolol, atenolol, labetalol y esmolol.

5.2. Distribución y eliminación

Se distribuyen ampliamente por los tejidos, presentando volúmenes de distribución muy elevados. En la tabla 16-4 se aprecian grandes diferencias en la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que repercutirán sobre algunos efectos terapéuticos y tóxicos, así como en la intensidad de la metabolización y en la vía de eliminación. El propranolol, el alprenolol, el metoprolol, el labetalol y el carvedilol experimentan metabolismo hepático casi en su totalidad; debido a su elevada fracción de extracción, el grado de su metabolismo depende muy estrictamente del flujo hepático (v. caps. 4 y 8), que puede disminuir si el gasto cardíaco desciende. En cambio, el atenolol, el pindolol, el celiprolol y el bisoprolol se metabolizan mucho menos, y el nadolol nada en absoluto, por lo que su eliminación del organismo depende de la función renal. Así, en casos de uremia, la semivida del atenolol aumenta de 6-9 a 127 horas, la del nadolol de 14-24 a 45 horas y la del sotalol de 13 a 42 horas. El propranolol se metaboliza en 4-hidroxipropranolol que, aunque es activo, tiene una semivida muy corta; por eso se considera actualmente que su contribución a la acción terapéutica es más bien escasa. El esmolol presenta un importante metabolismo dependiente de esterasas sanguí-

Tabla 16-4. Propiedades farmacocinéticas de los β-bloqueantes

	$T_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	V_d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Paso de BHE	Semivida de eliminación (h)	Fármaco no metabolizado en orina (%)	Metabolitos activos
Acebutolol	3-4	37-50	1,2	≈ 20	+/–	8 (oral)	≈ 40	Sí
Alprenolol	0,5-2	≈ 10	3,3	85	+	2-3 (IV)	< 1	Sí
Atenolol	2-4	50-60	0,7	< 5	Escaso	6-9 (oral)	≈ 100	No
Bisoprolol	1,7-3	90	3,2	≈ 30	+/–	10 (oral)	48	
Carvedilol	1-2	25	2	> 98	?	7 (oral)	1	?
Celiprolol	2-3	30-70		25	+/–	4-5 (oral)		
Esmolol	0,1-0,2	—	2-3,5	56		0,12-0,15 (IV)	< 1	No
Labetalol	2-4	20-30	5,6	50		4 (oral, IV)	< 5	
Metoprolol	0,5-2	40-50	5,6	12	+/–	3-4 (oral)	≈ 3	Sí
Nadolol	1-4	33	1,9	20-30	–	14-24 (oral)	100	No
Oxprenolol	0,5-1	25-60	1,5	92	+	1-2 (oral)	< 5	No
Penbutolol	0,5-1	≈ 100		> 95	+	26	< 10	?
Pindolol	1,5-2	≈ 100	2,0	57	+	3-4 (IV)	40	
Propranolol	1-3	≈ 30	3,6	92	+	3,5-6 (oral) 2-4 (IV)	< 1	Sí
Sotalol	2-3	≈ 100	0,7-1,3	< 1	Escaso	5-13 (oral)	75	No
Timolol	1-3	75	2-2,5	60	—	4-5 (oral)	≈ 20	?

neas, lo que determina que sea un β-bloqueante de muy corta semivida (tabla 16-4) y, por lo tanto, de interés en patologías en las que, estando indicado el empleo de β-bloqueantes, existe riesgo inmediato de insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto agudo de miocardio).

La semivida plasmática de estos fármacos es muy variable, siendo las más largas las del nadolol y del penbutolol (tabla 16-4). Además, existe una notable disociación entre la semivida plasmática y la duración de efectos. Éste es el caso, por ejemplo, del propranolol que, a pesar de su corta semivida en plasma (alrededor de 4 horas), tiene un efecto antihipertensor de larga duración. Esto puede deberse a su capacidad para almacenarse en las terminaciones nerviosas simpáticas y ser liberado posteriormente (v. cap. 6, II, 2.1). Los valores de semivida biológica permiten administrar los fármacos sólo una o dos veces al día.

También existe gran variabilidad interindividual, de forma que dosis iguales pueden originar niveles plasmáticos muy diferentes en distintos pacientes. La relación dosis-concentración plasmática es, por lo tanto, muy pobre. Asimismo, el efecto farmacológico guarda escasa relación con el nivel plasmático porque depende de diversas circunstancias individuales, como el tono simpático (tabla 16-5).

6. Reacciones adversas y toxicidad

6.1. En relación con el bloqueo β-adrenérgico periférico

Con dosis bajas ya se pueden apreciar las consecuencias del bloqueo β_1-adrenérgico, en forma de bradicardia, bloqueos de conducción e insuficiencia cardíaca; la sensibilidad de estos efectos y el grado de insuficiencia serán tanto mayores cuanto mayor sea la contribución del tono simpático a la normalidad de la función cardíaca. El bloqueo β_2: *a)* aumenta el tono bronquial, llegando a provocar intensa broncoconstricción en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva; *b)* aumenta el tono vascular, en particular de los vasos musculares, lo que puede producir cierto grado de claudicación muscular, calambres y sensación de frío o de cansancio de extremidades; este efecto no aparece, o es más leve, cuando se emplean los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca; *c)* modifica la respuesta a la hipoglucemia: por una parte, atenúa algunos de sus síntomas (taquicardia e hipertensión sistólica) y, por la otra, reduce la movilización de glucosa hepática que debe ocurrir en respuesta a la hipoglucemia, por lo que demora su normalización; por esta razón puede aparecer hipoglucemia durante el ejercicio muscular en niños nacidos de madres que toman β-bloqueantes o en diabéticos tras la administración de insulina, y *d)* reduce la actividad lipasa en el adipocito dis-

Tabla 16-5. Variación de niveles plasmáticos y bloqueo del receptor para algunos β-bloqueantes

	Variación en los niveles plasmáticos	Concentración plasmática que produce bloqueo β
Acebutolol		0,2-2 μg/ml
Alprenolol	10-20 veces	50-100 ng/ml
Atenolol		0,2-1,0 μg/ml
Metoprolol	7 veces	25-100 ng/ml
Oxprenolol	5-10 veces	80-100 ng/ml
Penbutolol		10-20 ng/ml
Pindolol	4 veces	4,5-100 ng/ml
Propranolol	20 veces	20-1.000 ng/ml
Sotalol	4 veces	0,5-4 μg/ml
Timolol	—	5-15 ng/ml

minuyendo la liberación de ácidos grasos libres. El tratamiento crónico con β-bloqueantes eleva las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y reduce las de lipoproteínas de alta densidad (HDL). El mecanismo no es bien conocido. Por todos estos motivos se comprende el deseo de recurrir en muchas ocasiones a los bloqueantes selectivos β_1.

Como es lógico, algunos de estos efectos secundarios quedan compensados cuando al bloqueo β se añade el α, caso del labetalol y el carvedilol: *a)* queda anulado el aumento de resistencia periférica vascular, *b)* se compensa la reacción hipoglucémica y *c)* no se aprecian cambios en las lipoproteínas plasmáticas.

6.2. *Con independencia del bloqueo β-adrenérgico periférico*

En el SNC existen receptores β_1 y β_2 ampliamente distribuidos por muy diversas regiones. Aunque su función no es bien conocida, no debe extrañar que los β-bloqueantes produzcan algunos efectos centrales. Predominan: *a)* las alteraciones del sueño, con cambios en el patrón nocturno, pesadillas y sueños vívidos; *b)* el cansancio, y *c)* la depresión. Estas alteraciones guardan relación con la lipofilia del fármaco y con su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (tabla 16-4), por lo que, si aparecen en un enfermo determinado, se puede intentar evitarlas cambiando el producto. La frecuencia de estas alteraciones es inferior a la de otros antihipertensores de acción central.

Muy poco frecuentes son la disminución de la erección y la impotencia, las alteraciones gastrointestinales y las erupciones cutáneas.

El empleo de practolol —ya retirado del mercado— provocó un síndrome oculomucocutáneo con reacciones específicas que no parecen reproducir otros β-bloqueantes. En ocasiones se observan con diversos β-bloqueantes lesiones dérmicas, psoriasiformes o liquenoides, que desaparecen al cambiar de β-bloqueante. El acebutolol provoca un aumento de anticuerpos antinucleares.

6.3. *Síndrome de retirada o abstinencia*

La supresión brusca de β-bloqueantes en enfermos con insuficiencia coronaria grave ha producido, en unos pocos casos, dolor precordial, arritmias, infarto de miocardio e incluso muerte. La causa puede ser un estado de hiperactividad simpática debido a una hipersensibilidad por aumento del número de β-adrenoceptores producido por el bloqueo sostenido. Este fenómeno ha sido descrito para el propranolol y metoprolol, pero no para el pindolol. A ello pueden sumarse otros factores: agravamiento progresivo de la enfermedad y mantenimiento de la actividad física en un organismo que ha dejado de estar protegido por el β-bloqueante. Por lo tanto, en casos de insuficiencia coronaria se recomienda suspender la medicación progresivamente, manteniendo al enfermo en reposo.

7. Interacciones

7.1. *De carácter farmacocinético*

Se aprecian especialmente con los β-bloqueantes que muestran un fenómeno de primer paso elevado: propranolol, alprenolol, metoprolol, labetalol y carvedilol. Los inductores enzimáticos rifampicina y pentobarbital reducen su biodisponibilidad, mientras que el inhibidor enzimático cimetidina la aumenta. La reducción de flujo hepático de origen farmacológico o por causas patológicas disminuye el metabolismo de los β-bloqueantes y de otros fármacos con alta fracción de extracción; quizá por ello la administración de los propios β-bloqueantes, al disminuir el gasto cardíaco, reduce el metabolismo y aumenta los niveles plasmáticos de propranolol, lidocaína y clorpromazina.

7.2. *De carácter farmacodinámico*

Dada la variedad de efectos y aplicaciones terapéuticas de los β-bloqueantes, se aprecian abundantes interacciones farmacodinámicas, que unas veces se utilizan con fines terapéuticos, pero que otras pueden constituir reacciones adversas. Su eficacia hipotensora es potenciada por los vasodilatadores, los diuréticos y los antagonistas del calcio. Los antiarrítmicos, en especial los antagonistas del calcio, presentan efectos aditivos sobre el sistema de conducción miocárdico, pudiendo aparecer bloqueo AV con bradicardia e hipotensión o incluso asistolia.

El bloqueo β-adrenérgico puede incrementar la acción vasoconstrictora e hipertensora de los α-simpaticomiméticos fenilefrina y fenilpropranolamina, incluidas a veces en fórmulas anticatarrales y antigripales, así como potenciar la respuesta hipertensora que aparece al suspender bruscamente el hipotensor clonidina. Algunos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensor de los β-bloqueantes.

8. Aplicaciones terapéuticas

El espectro de aplicaciones terapéuticas de los β-bloqueantes es muy extenso y su eficacia grande y bien documentada, por lo que la utilización ha de ser amplia.

a) En la *cardiopatía isquémica* (v. cap. 40). Su uso puede estar indicado tanto en la angina estable como en la inestable, o en el infarto agudo de miocardio.

b) En la *hipertensión arterial* (v. cap. 39).

c) En la *insuficiencia cardíaca congestiva* (v. cap. 36). El bloqueo β-adrenérgico, considerado hasta época muy reciente un tratamiento experimental para la insuficiencia cardíaca congestiva, constituye hoy una estrategia terapéutica consolidada a partir de los concluyentes resultados obtenidos con carvedilol. Se ha demostrado cómo

el tratamiento coadyuvante con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben tratamiento de base con digoxina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y diuréticos reduce de manera significativa la morbimortalidad. Esta aparente paradoja podría explicarse por la demostrada hiperactividad adrenérgica presente en las distintas formas de insuficiencia cardíaca congestiva que actuaría desensibilizando los receptores β y perpetuando el cuadro. El bloqueo α y β-adrenérgico con carvedilol interferiría en la progresión de la enfermedad.

d) En las *arritmias cardíacas* (v. cap. 38).

e) En la *miocardiopatía obstructiva.* Enlentecen la eyección ventricular y reducen la resistencia a la expulsión.

f) En el *glaucoma de ángulo abierto.* La administración tópica de β-bloqueantes es el tratamiento médico preferente. Estos agentes reducen la presión intraocular y en consecuencia previenen la lesión del nervio óptico y la pérdida de agudeza visual. Los β-bloqueantes administrados por vía tópica son, por lo general, bien tolerados, aunque por la existencia de absorción sistémica pueden afectar de forma adversa la función cardiovascular y broncopulmonar en pacientes susceptibles. Existen preparados para administración tópica de timolol, betaxolol, levanolol, metipranolol y carteolol. El timolol ha sido el más empleado aunque el mejor perfil de tolerancia sistémica del carteolol por su carácter de agonista parcial hacen de éste una mejor alternativa. Las molestias locales que experimentan algunos pacientes tras la administración del bloqueante selectivo β_1-adrenérgico betaxolol limita su uso.

g) En el *hipertiroidismo.* Existen manifestaciones de hiperactividad adrenérgica, debidas en parte al aumento en el número de β-adrenoceptores que produce la hormona tiroidea. Los β-bloqueantes ayudan a controlar las manifestaciones cardiovasculares de las crisis hipertiroideas (v. cap. 53).

h) En *enfermedades neurológicas.* Son útiles como profilácticos para reducir la intensidad y la frecuencia de las crisis de *jaqueca;* el mecanismo no es bien conocido, pero puede estar en relación con modificaciones en la reaccionabilidad de la pared vascular (v. cap. 19). En el *temblor de intención,* en que participan efectos periféricos y centrales (v. cap. 30, IV). En ciertas *discinesias* provocadas por neurolépticos, como la acatisia y el temblor resistente a anticolinérgicos.

i) En *enfermedades neuropsiquiátricas.* El bloqueo β-adrenérgico es efectivo en el control de las manifestaciones vegetativas que aparecen en las situaciones generadoras de ansiedad. Así, en la *ansiedad patológica* reducen los síntomas vegetativos, suponiéndose que la mejoría en la sintomatología psíquica es secundaria a este control de las manifestaciones periféricas. Con independencia del mecanismo de acción, el bloqueo β-adrenérgico constituye una alternativa válida para el tratamiento de ciertos cuadros de ansiedad crónica. Se ha apreciado su utilidad para aplacar algunas reacciones de agitación y agresión en casos de esquizofrenia y de porfiria aguda. Estos fármacos también pueden ser de utilidad en el tratamiento sintomático del alcoholismo (síndrome de abstinencia).

III. MODIFICADORES DE LA TRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

Los complejos mecanismos que intervienen en la síntesis, el metabolismo y la liberación de noradrenalina (v. cap. 15) son asequibles a manipulaciones múltiples, mediante fármacos que actúan de manera bastante selectiva. Algunos de ellos sólo tienen valor heurístico, por su toxicidad, pero otros son ampliamente utilizados en clínica. A continuación sólo se expondrá una visión resumida de sus mecanismos, dejando para los respectivos capítulos el análisis pormenorizado de sus propiedades farmacológicas.

1. Inhibidores de la síntesis de noradrenalina

La síntesis puede ser alterada en cualquiera de las reacciones enzimáticas, si bien la repercusión varía según las características cinéticas de cada reacción.

1.1. Inhibición de la tirosina-hidroxilasa

Por ser una enzima limitante de la velocidad de síntesis, su inhibición resulta eficaz para deplecionar el contenido de catecolaminas. El fármaco más característico es la **α-metiltirosina** que, a la dosis clínica utilizable, consigue depleciones del 50-80 % de noradrenalina y dopamina. No suele afectar la función simpática que regula la presión arterial. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

Se utiliza en el control médico preoperatorio del feocromocitoma y en el tratamiento sintomático de los casos inoperables; la dosis inicial es de 250 mg, 4 veces al día, pero se puede incrementar en 250-500 mg/día hasta llegar a los 4 g/día, bajo control de la presión arterial y de la eliminación urinaria de catecolaminas y sus metabolitos, que habitualmente se reducen el 70-80 %. Se ha ensayado también en el tratamiento de la drogadicción, basándose en su capacidad de deplecionar las catecolaminas de los sistemas que favorecen la autoestimulación cerebral, pero los resultados no son concluyentes.

Las reacciones adversas son abundantes. Destaca la cristaluria, que exige la ingestión de 2 l diarios de líquido para que la diuresis sea copiosa; puede producir con frecuencia sedación y somnolencia. Otros efectos son: temblor de manos, cierre de mandíbulas (tipo trismus), galactorrea, disuria, congestión nasal y diarrea. Potencia los efectos de los antipsicóticos.

1.2. Inhibidores de la L-aminoácido aromático-descarboxilasa (dopa-descarboxilasa)

α-Metildopa. A la vez que inhibe la enzima, se convierte a sí misma en los falsos neurotransmisores α-metildopamina, α-metilnoradrenalina y α-metiladrenalina. Se estudia en el capítulo 39.

Carbidopa y benserazida. Se utilizan para inhibir la síntesis de dopamina a partir de levodopa a nivel periférico, ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se emplean para incrementar la eficacia de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 30).

1.3. Inhibidores de la dopamina-β-hidroxilasa

Ácido fusárico, 3-fenilpropargilamina y disulfiram. Aunque son de gran utilidad en experimentación animal, no han llegado a tener aplicación clínica como inhibidores de esta enzima. El disulfiram se utiliza en el tratamiento del alcoholismo como inhibidor del metabolismo del etanol.

2. Inhibidores de la acción del impulso nervioso sobre la liberación de noradrenalina

Los principales compuestos son: **guanetidina, betanidina, debrisoquina** y **bretilio.** Penetran en la terminación adrenérgica periférica utilizando el mismo sistema de transporte que el propio neurotransmisor y quedan almacenados en la terminación adrenérgica. Su acción inicial y más selectiva interfiere o inhibe el proceso por el que el impulso nervioso y los simpaticomiméticos indirectos (tiramina y anfetamina) generan la liberación de noradrenalina. Adicionalmente pueden desplazar a la noradrenalina, saliendo una parte en forma activa y otra después de metabolización por la MAO. A la larga aparece un fenómeno de hipersensibilidad adrenérgica similar al producido por la sección de fibras posganglionares adrenérgicas. El transporte de la guanetidina y sus congéneres en la terminación adrenérgica es bloqueado por los inhibidores de la captación de noradrenalina (v. más adelante). El bretilio, por su capacidad de incrementar el período refractario de las fibras miocárdicas, es un fármaco de interés para el tratamiento de arritmias ventriculares malignas. Las acciones farmacológicas de estos fármacos se describen en el capítulo 39.

3. Inhibidores del almacenamiento de noradrenalina

Los principales compuestos son la **reserpina** y sus derivados **deserpidina** y **tetrabenazina,** la **guanetidina** y la **6-hidroxidopamina.**

La reserpina penetra en las terminaciones adrenérgicas, tanto en el sistema nervioso periférico como central, y en las células cromafines. Altera la membrana de los gránulos, incapacitándolos para captar la dopamina y convertirla en noradrenalina; las aminas son metabolizadas intraneuronalmente por la MAO, eliminándose los metabolitos de forma inactiva. De este modo, las células quedan deplecionadas del transmisor. La reserpina penetra también en las terminaciones dopaminérgicas y serotonérgicas deplecionando sus respectivos neurotransmisores. La tetrabenazina actúa de modo similar, pero su acción se limita al SNC. Las propiedades farmacológicas se describen en los capítulos 30 y 39.

La guanetidina no atraviesa la barrera hematoencefálica; además de su acción descrita (v. III, 2), depleciona la terminación de noradrenalina, si bien parte de ella sale en forma activa. Sus propiedades se describen en el capítulo 39.

La 6-hidroxidopamina depleciona los neurotransmisores como consecuencia de su acción tóxica.

4. Fármacos que destruyen la terminación noradrenérgica

El principal compuesto es la **6-hidroxidopamina.** Penetra en la terminación catecolaminérgica por el sistema de transporte común de las monoaminas y libera inicialmente parte de la noradrenalina. Dentro de la terminación lesiona y destruye la terminación más distal, respetando el resto de la neurona. La regeneración puede tardar varias semanas en aparecer. La capacidad lesiva parece deberse a la fuerte acción oxidante de sus metabolitos. No pasa la barrera hematoencefálica, por lo que su administración parenteral sólo lesiona las terminaciones noradrenérgicas periféricas. Si se administra en los ventrículos cerebrales, destruye terminaciones noradrenérgicas y dopaminérgicas del SNC. La neurotoxina DSP-4 muestra selectividad por las terminaciones noradrenérgicas y atraviesa la barrera hematoencefálica.

5. Fármacos que producen acumulación de falso transmisor

El principal compuesto con aplicación terapéutica es la **α-metildopa** que penetra en la terminación; al tiempo que inhibe la dopa-descarboxilasa, se convierte en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina. Los falsos neurotransmisores terminan por sustituir a la noradrenalina, son liberados por el impulso nervioso e imponen sus acciones a nivel de receptor de acuerdo con sus características de afinidad y actividad intrínseca. La α-metilnoradrenalina es un agonista de los α_2-adrenoceptores con una potencia equiparable a la de la noradrenalina (v. cap. 39).

Otros compuestos son: la **tiramina,** que se convierte en octopamina, y la **α-metil-m-tirosina,** que se convierte a α-metil-m-tiramina y metaraminol.

6. Fármacos que impiden la recaptación del transmisor en la membrana sináptica

Los principales compuestos que inhiben la recaptación de tipo 1 son la **cocaína,** la **imipramina** y otros compuestos tricíclicos, y la **anfetamina.** Como inhibidores irreversibles de este sistema de transporte neuronal destacan la **DSP-4** y la **xilamina.** La **corticosterona,** la **3-metilisoprenalina** y la **fenoxibenzamina** inhiben la recaptación de tipo 2. Los primeros actúan en la membrana presináptica de la terminación noradrenérgica, donde se fijan a un transportador específico. De este modo interfieren en el mecanismo de transporte o recaptación activa y aumentan el número de moléculas de transmisor capaces de interactuar sobre receptores específicos. Las consecuencias de este aumento no son univalentes: a corto plazo pueden incrementar la respuesta de la célula efectora por activación de un mayor número de receptores, pero a largo plazo pueden provocar un proceso de desensibilización con disminución de la respuesta (v. cap. 3) en uno o más de los tipos y subtipos de receptores adrenérgicos. Este mecanismo será abordado en los capítulos 32 y 33.

Al tiempo que inhiben la recaptación del neurotransmisor endógeno, ejercen el mismo efecto sobre cualquier otro compuesto exógeno que utilice el mismo sistema de transporte (tiramina, guanetidina, etc.). Si el compuesto exógeno actúa por activación directa de receptores postsinápticos, sus efectos se verán potenciados; pero si para actuar necesita penetrar en la terminación adrenérgica, sus efectos resultarán inhibidos.

Es frecuente que los fármacos que inhiben la recaptación de tipo 1 de la noradrenalina también inhiban la recaptación de otros neurotransmisores, como la serotonina (v. cap. 19) y la dopamina.

7. Fármacos que interfieren en la destrucción del neurotransmisor

Los inhibidores de la MAO, como la **tranilcipromina,** la moclobemida (MAO A) y la selegilina (MAO B) incrementan la actividad noradrenérgica y dopaminérgica endógenas y exógenas (v. caps. 30 y 32). Los principales compuestos que inhiben la COMT son el **pirogalol,** el **RO410960,** la **entacapona** y la **tolcapona;** los dos últimos se emplean para inhibir la transformación de L-dopa en 3-O-metildopa (v. cap. 30).

8. Fármacos que favorecen la liberación de noradrenalina

Pueden hacerlo de tres maneras:

a) Penetrando en la terminación noradrenérgica y provocando la liberación del neurotransmisor, sin que éste sea previamente metabolizado por la MAO; de este modo la respuesta será de carácter adrenérgico. A diferencia de la liberación generada por el impulso nervioso,

no requiere Ca^{2+}. A este grupo pertenecen los denominados adrenérgicos de acción indirecta: **tiramina, anfetamina** y **efedrina** (v. cap. 15).

b) Bloqueando los α_2-adrenoceptores e inhibiendo de este modo los mecanismos de autoinhibición y heteroinhibición de la liberación descritos en el capítulo 12.

c) Determinados compuestos son capaces de situarse en la membrana de la terminación adrenérgica y actuar a modo de ionóforos o canales que facilitan la penetración de Ca^{2+} y la siguiente liberación de noradrenalina. Entre ellos se encuentran los antibióticos **lasocid** y el **A23187.**

BIBLIOGRAFÍA

Babamoto KS, Hirokawa WT. Doxazosin: a new α_1-adrenergic antagonist. *Clin Pharm* 1992; 11: 415-427.

Benedetti MS, Dostert P. Stereochemical aspects of MAO interactions: Reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 246-251.

Berde B, Stürner E. Introduction to the pharmacology of ergot alkaloids and related compounds as a basis for their therapeutic aplication. En: Berde B, Schild O, eds. *Ergot Alhaloids and Related Compounds. Handbook of Experimental Pharmacology,* vol. 49. Berlín: Springer, 1978.

Bond RA, Leff P, Johnson D et al. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the β_2-adrenoceptor. *Nature* 1995; 374: 272-276.

Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22C.

Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. α-methyl-p-tyrosine: a review of its pharmacology and clinical use. *Drugs* 1981; 21: 81-89.

Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging* 1992; 2: 208-221.

Chaple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma A, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A}-adrenoceptor antagonist. *Eur Urol* 1996; 39: 155-167.

Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of β-adrenergic antagonists. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 490-499.

Clark RD, Michel AD, Whiting RL. Pharmacology and structure-activity relationships of α_2-adrenoceptor antagonists. *Prog Med Chem* 1986; 23: 1-39.

Dollery CT. β-adrenoceptor blockade: Past, present, and future. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11 (supl 2):S1-S4.

Donnelly R, Meredith PA, Elliot HL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of α-adrenoceptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 264-274.

Eichhorn EJ. The paradox of beta-adrenergic blockade for the management of congestive heart failure. *Am J Med* 1992; 92: 527-538.

Goa KL, Benfield P, Sorkin EM. Labetalol: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs* 1989; 37: 583-627.

Houston MC, Hogde R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am Heart J* 1988; 116: 515-523.

Jonler M, Riehmann M, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia. Current pharmacological treatment. *Drugs* 1994; 47: 66-81.

Kendall MJ. Pharmacology of third-generation β-blockers: greater benefits, fewer risks. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (supl 7): S4-S8.

Lader M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 213-223.

MacDonald E, Ruskrano H, Scheinin M, Virtanen R. Therapeutic applications of drugs acting on alpha-adrenoceptors. *Ann Clin Res* 1988; 20: 298-310.

MacTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 232-258.

Milano CA, Allen LF, Rockman HA et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the β_2-adrenergic receptor. *Science* 1994; 264: 582-586.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.

Pinder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants. *Med Res Rev* 1993; 13: 259-325.

Riddell JG, Harron DWG, Shanks RG. Clinical pharmacokinetics of β-adrenoceptor antagonists. An update. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 305-320.

Survit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 329-331.

Young RA, Brogde RN. Doxazosin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs* 1988; 35: 525-541.

Zimmerman TJ. Topical ophtalmic β-blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol* 1993; 9: 373-384.

Zwieten PA van. Antihypertensive drugs interacting with α-and β-adrenoceptors. A review of basic pharmacology. *Drugs* 1988; 35 (supl 6): 6-19.

17

Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares

A. Badia y *J.-E. Baños*

I. FARMACOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Características anatómicas

Con el nombre de *placa motriz* o *placa motora* se conoce un área especializada de la fibra muscular esquelética rica en receptores colinérgicos que forma parte de la unión neuromuscular. En ella se distinguen tres elementos (fig. 17-1): la parte final de la motoneurona denominada terminación nerviosa presináptica, el espacio sináptico o hendidura sináptica y la fibra muscular.

La terminación nerviosa presináptica es la parte final de los nervios motores que provienen del asta anterior de la médula espinal y contiene todo el aparato bioquímico necesario para sintetizar la acetilcolina, así como las vesículas en que se almacena preferentemente el neurotransmisor, una vez finalizado el proceso de síntesis (v. cap. 13). El espacio sináptico separa la terminación presináptica de la fibra muscular. Tiene una longitud aproximada de 50-100 nm y está constituido por líquido extracelular y una matriz con varias capas de mucopolisacáridos; en medio de éstas se encuentran las acetilcolinesterasas, enzimas encargadas de la degradación de la acetilcolina. La fibra muscular presenta una estructura específica en las zonas que establece la sinapsis con la terminación nerviosa presináptica. En estas localizaciones, la membrana muscular se invagina y presenta los denominados pliegues sinápticos, en los que se sitúan los receptores colinérgicos nicotínicos.

La estructura sináptica se encuentra rodeada por la fusión del neurilema que envuelve la terminación nerviosa con el epimisio muscular. Por encima de ellos se encuentra la membrana de la célula de Schwann que los protege. Los mamíferos tienen músculos de inervación focal, es decir, cada fibra sólo posee una sinapsis; en cambio, las aves, los reptiles y los anfibios presentan músculos de inervación multifocal, con varias placas motrices en cada fibra. La consecuencia de ello es que estos últimos responden con una contractura a la activación de los receptores colinérgicos por acetilcolina u otros agonistas. Una excepción en el hombre la constituyen los músculos extraoculares del ojo, en que existen algunas fibras de inervación multifocal, lo que puede originar un aumento de la presión intraocular tras la administración de succinilcolina.

2. Fisiología general de la neurotransmisión

La transmisión neuromuscular se inicia cuando el potencial de acción invade la terminación nerviosa presináptica y la despolariza originando la liberación de acetilcolina en función de la intensidad del impulso, la disponibilidad de neurotransmisor y la concentración extracelular de Ca^{2+}. La llegada del estímulo nervioso origina la apertura de los canales de Na^+ con una entrada masiva de este catión, lo que genera a la vez una despolarización más intensa. El potencial de reposo alcanza valores suficientes para permitir la apertura de los canales de K^+ y la salida de éste al espacio extracelular. Poco después se abren los canales de Ca^{2+} de tipo N (v. cap. 3) presentes en la terminación nerviosa que permiten la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma de la motoneurona.

La elevación brusca de la concentración intracitoplasmática de Ca^{2+} provoca la movilización de las vesículas sinápticas y su desplazamiento hacia la membrana celular más próxima a la hendidura sináptica, su fusión con aquélla y la liberación exocítica de la acetilcolina al espacio extracelular, según los mecanismos descritos en el capítulo 13 (I, 2). Diversas toxinas, como las botulínicas, la tetánica y la α-latrotoxina, ejercen

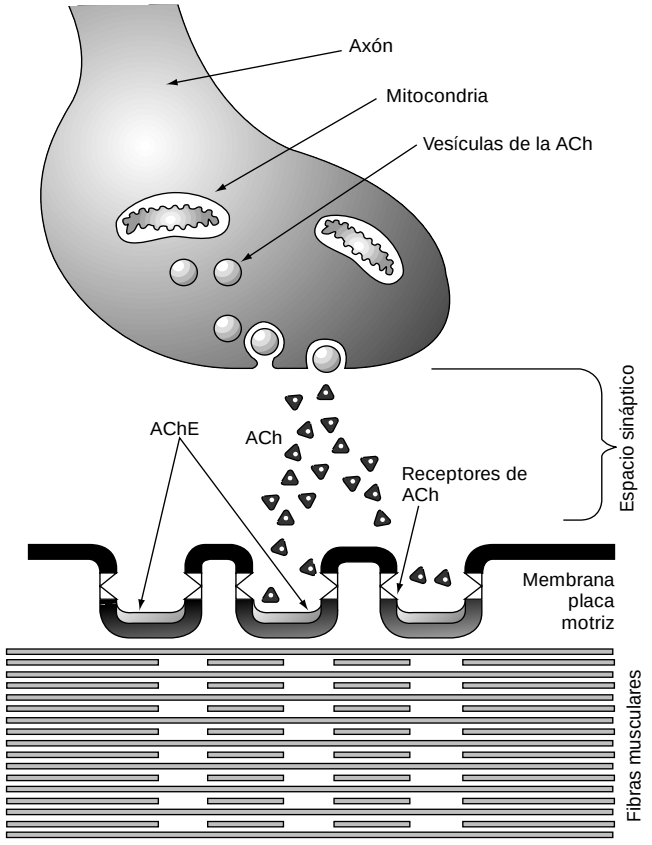


Fig. 17-1. Representación esquemática de la neurotransmisión colinérgica en la placa motriz. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa.

sus efectos sobre la neurotransmisión mediante la modulación de la activación de estas proteínas. La mayor parte de la liberación de neurotransmisor en la unión neuromuscular es cuántica, es decir, se realiza mediante la salida de una cantidad fija de vesículas. En el caso de la liberación generada por estímulo nervioso se ha calculado que cada uno representa la liberación de 200 *quanta* con aproximadamente 5.000-10.000 moléculas de acetilcolina y se cree asimismo que cada *quantum* equivale al contenido de una vesícula. También existe una liberación de la acetilcolina que se encuentra en el citoplasma que, para algunos autores, es la responsable de los procesos postsinápticos asociados a la liberación del neurotransmisor. En situación basal existe una liberación cuántica correspondiente a una vesícula que da lugar a una pequeña despolarización postsináptica denominada *potencial* en *miniatura de placa motriz* (*Miniature End-Plate Potential*, MEPP). Además, también se libera acetilcolina al medio extracelular de forma no cuántica mediante un proceso de pérdida *(leakage).* En cualquier caso, la cantidad de acetilcolina liberada por impulso nervioso supera la necesaria para generar el nivel crítico de despolarización preciso para desencadenar la contracción muscular. Esta situación se conoce con el nombre de margen de seguridad de la transmisión neuromuscular y permite que la actividad muscular no se modifique por cambios en la liberación del neurotransmisor.

La acetilcolina liberada difunde rápidamente a través del espacio sináptico e interacciona con las subunidades α del receptor nicotínico que se encuentra en la placa motriz (v. cap. 3 y fig. 13-4). Dicha interacción origina la apertura del canal iónico acoplado al receptor, lo que conlleva un aumento masivo de la permeabilidad iónica con entrada de Na^+ y salida concomitante de K^+. Cuando se activa un número suficiente de receptores colinérgicos, aparece un potencial sináptico excitador denominado *potencial de placa motriz* (*End-Plate Potential*, EPP). Si la amplitud de éste es suficiente, se generará un potencial de acción muscular (fig. 17-2) que, a su vez, activará los procesos contráctiles de las fibras musculares mediante la liberación del Ca^{2+} intracelular.

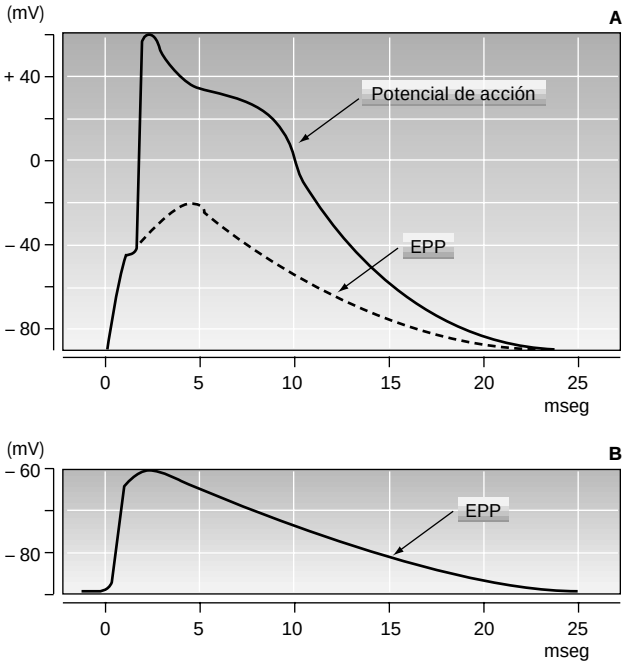


Fig. 17-2. A) La estimulación de un nervio motor produce un gran potencial de placa motriz (EPP) en la membrana muscular. Al superar el potencial umbral, el EPP desencadena el potencial de acción propagable por el sarcolema. B) Cuando existe un bloqueante neuromuscular no despolarizante, el EPP reduce su amplitud y no alcanza el umbral, por lo que no puede generar el potencial de acción.

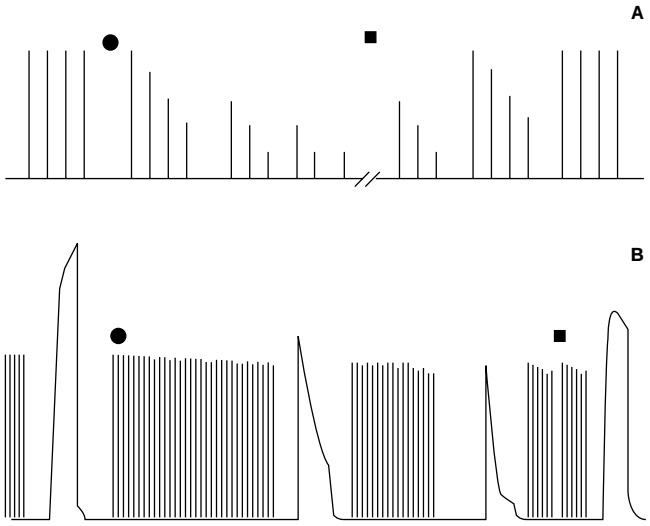


Fig. 17-3. Representación gráfica del tren de cuatro y del decaimiento tetánico. A) El tren de cuatro consiste en la aplicación de cuatro estímulos a una frecuencia de 2 Hz en una motoneurona; tras la adición del bloqueante neuromuscular (●), los últimos estímulos son progresivamente menores que el primero y se recuperan tras la desaparición del fármaco por metabolismo o lavado de la preparación (■). B) El decaimiento tetánico consiste en la aplicación de un tren de impulsos, generalmente a 50 Hz durante 2 seg; tras la adición del bloqueante (●), la placa motriz es incapaz de mantener la respuesta tetánica y la amplitud de respuesta se reduce al final del período de estimulación; obsérvese que no es preciso que disminuya la respuesta contráctil basal para que se observe decaimiento tetánico. La respuesta se recupera tras el lavado de la preparación (■).

Diversos datos indican que la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular se encuentra regulada asimismo por la actividad de diversos receptores presinápticos, tanto autorreceptores como heterorreceptores. Entre los primeros se encuentran receptores nicotínicos y muscarínicos, mientras que los segundos responden a una gran variedad de neurotransmisores (adrenalina, purinas y péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]). Aunque se ha sugerido la existencia de diversos receptores nicotínicos presinápticos, los mejor caracterizados son los que modulan los mecanismos de liberación. Su activación permite regular de forma positiva la liberación del neurotransmisor a frecuencias elevadas de estimulación; algunos bloqueantes neuromusculares, como la tubocurarina, bloquean estos receptores y disminuyen la liberación de acetilcolina. Esta reducción se manifiesta en los conocidos fenómenos de tren de cuatro *(train of four)* y el decaimiento tetánico *(tetanic fade),* que acompañan a la administración de los bloqueantes neuromusculares. Ambos reflejan la incapacidad de la motoneurona para mantener la contracción muscular cuando hay bloqueantes neuromusculares y se manifiesta con una disminución de su amplitud inicial, de forma que la contracción obtenida con el último estímulo es sustancialmente menor a la inicial (fig. 17-3). La existencia de estos receptores no ha podido ser demostrada por técnicas de biología molecular, ni se ha obtenido su caracterización farmacológica completa por la inexistencia de fármacos de fijación específica. Por ello, algunos autores consideran controvertida su existencia hasta que no se obtengan estas pruebas. La participación de los receptores muscarínicos presinápticos es compleja, pero la mayoría de los datos sugieren que desempeñan una función facilitadora de la liberación de acetilcolina.

3. Modificaciones farmacológicas de la transmisión neuromuscular

Por su accesibilidad, la unión neuromuscular esquelética constituye probablemente la sinapsis más estudiada desde el punto de vista farmacológico. La mayoría de los procesos que participan en la neurotransmisión puede ser interferida mediante fármacos en uno u otro sentido (tabla 17-1). Sólo algunos de ellos, sin embargo, pueden utilizarse terapéuticamente y otros permiten explicar la elevada toxicidad de algunos venenos que hay en la naturaleza.

3.1. Fármacos facilitadores

En la actualidad, sólo existen dos posibilidades terapéuticas de aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la unión neuromuscular:

a) Por aumento de la liberación. Aunque puede facilitarse por diversos mecanismos, sólo el bloqueo de los canales de potasio que producen las aminopiridinas es, en la actualidad, una posibilidad terapéutica real. Estos fármacos retrasan la repolarización, con lo cual aumentan la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+}; esta situación incrementa la entrada de Ca^{2+} y, como consecuencia, la liberación de acetilcolina es marcadamente superior. Uno de estos derivados, la **3,4-diaminopiridina,** se emplea con éxito en el síndrome de Eaton-Lambert, una situación clínica infrecuente que se asocia a algunas neoplasias pulmonares.

b) Por inhibición del metabolismo. La producen los fármacos anticolinesterásicos que inhiben el metabolismo de la acetilcolina (v. cap. 13, III). Pese a su indudable utilidad terapéutica, debe recordarse que el empleo de dosis elevadas puede causar desensibilización del receptor nicotínico y parálisis muscular.

3.2. Fármacos inhibidores

La transmisión neuromuscular puede bloquearse en casi cada uno de los procesos que intervienen en ella. Los más conocidos son:

a) Por interferencia en la síntesis del neurotransmisor. Diversas sustancias pueden reducir la formación de acetilcolina por diversos mecanismos. Por ejemplo, el hemicolinio y la trietilcolina inhiben la captación de la colina extracelular necesaria para la síntesis de acetilcolina en el citoplasma neuronal (v. cap. 13, I). La trietilcolina, además, es transportada y acetilada en la propia terminación nerviosa y puede actuar como falso transmisor. El bloqueo que produce es lento en cuanto a su instauración, dependiente de la frecuencia de estimulación y revertido por la adición de colina. Estos dos compuestos son herramientas farmacológicas muy útiles, pero carecen de aplicación clínica.

Tabla 17-1. Mecanismos de potencial interferencia farmacológica en la unión neuromuscular esquelética

Proceso fisiológico	Modulación farmacológica	
	Inhibición	Facilitación
Síntesis de acetilcolina	Hemicolinio Trietilcolina	—
Propagación del potencial de acción nerviosa	Tetrodotoxina Batracotoxina Anestésicos locales	—
Liberación de acetilcolina	Toxina botulínica Toxina tetánica β-Bungarotoxina Hipermagnesemia Hipocalcemia Aminoglucósidos Vesamicol	Aminopiridinas Tetraetilamonio Guanidina α-Latrotoxina
Unión a receptores nicotínicos postsinápticos	Bloqueantes no despolarizantes α-Bungarotoxina	—
Generación del EPP	Bloqueantes despolarizantes	—
Hidrólisis de la acetilcolina	Anticolinesterásicos	—
Potencial de acción muscular	Quinina Tetrodotoxina	Calcio Veratridina
Contracción muscular	Inhibidores metabólicos Hipocalcemia Dantroleno	—

b) Por inhibición de la liberación de acetilcolina. La interferencia de la entrada de Ca^{2+} disminuye la movilización vesicular y, consiguientemente, la liberación. Así se comportan el aumento de la concentración extracelular de magnesio y de algunos antibióticos aminoglucósidos (estreptomicina y neomicina). Este bloqueo se revierte, en su mayor parte, con la administración de sales de calcio o bloqueantes de los canales de potasio (aminopiridinas); en cambio, los anticolinesterásicos son poco útiles, ya que la inhibición del metabolismo de la acetilcolina es poco eficaz cuando la liberación es baja. El **vesamicol** es un fármaco que interfiere en la incorporación de la acetilcolina sintetizada a las vesículas (v. fig. 13-3), de forma que ésta no se encuentra disponible para la liberación. Diversas toxinas, como las botulínicas del bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*, la β-bungarotoxina de algunos ofidios o la tetánica de *Clostridium tetani*, se fijan a las terminaciones nerviosas y, en concentraciones extremadamente pequeñas, son capaces de inhibir la

liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** se une a la sinaptobrevina presente en la superficie de la vesícula, lo que estabiliza la estructura de ésta y le impide participar en el proceso de liberación (v. fig. 13-3). Es utilizada en el tratamiento de distonías, como el blefarospasmo, el espasmo hemifacial y el estrabismo, mediante la inyección en los músculos afectos.

c) Por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina. La unión del neurotransmisor al receptor nicotínico puede evitarse con la administración de bloqueantes no despolarizantes, que se comportan como antagonistas competitivos reversibles. Por el contrario, los bloqueantes despolarizantes activan repetitivamente el receptor nicotínico causando una desensibilización que impide que la unión de la acetilcolina se manifieste como un EPP.

d) Por desacoplamiento de la excitación y la contracción muscular. Algunos fármacos pueden causar parálisis muscular por un efecto postsináptico, mediante la alteración de algunos de los procesos que transforman la despolarización de la fibra muscular desencadenada por los EPP en contracción muscular. Entre ellos se encuentran diversos inhibidores metabólicos y el **dantroleno.** Este último inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y se emplea en el tratamiento de la espasticidad, hipertermia maligna y en algunos pacientes afectos del síndrome maligno por neurolépticos (v. cap. 30).

De todos los fármacos citados, los bloqueantes neuromusculares y los anticolinesterásicos son los más utilizados para modificar la transmisión química en la unión neuromuscular con fines terapéuticos. Los restantes se emplean puntualmente en las situaciones clínicas ya citadas, pero tienen un gran valor como herramientas farmacológicas en el estudio experimental de la neurotransmisión colinérgica. Los anticolinesterásicos han sido expuestos en el capítulo 13. En este capítulo se explican los bloqueantes neuromusculares.

Tabla 17-2. Principales bloqueantes neuromusculares disponibles para su empleo en terapéutica médica

Fármacos no despolarizantes (paquicurares)
Compuestos bencilisoquinolínicos
Alcuronio (dialilnortoxiferina)
Atracurio[a]
Cisatracurio[a]
Dimetiltubocurarinio (metocurina)
Doxacurio
Mivacurio[a]
Tubocurarina (d-tubocurarina)[a]
Compuestos aminoesteroides
Pancuronio[a]
Pipecuronio (pipecurio)
Rocuronio[a]
Vecuronio[a]
Aminas cuaternarias
Galamina (gallamina)[a]
Fármacos despolarizantes (leptocurares)
Decametonio
Suxametonio (succinilcolina o succinildicolina)[a]

[a] Fármacos comercializados en España (1996).

4. Fármacos bloqueantes neuromusculares

El antecedente más antiguo del empleo de los bloqueantes neuromusculares se remonta al **curare,** utilizado por los indios de Sudamérica, quienes los aplicaban a las puntas de las flechas usadas para cazar animales. Existen, al menos, dos grupos de plantas con principios activos venenosos que eran utilizadas en la preparación de estos compuestos. Los curares de Ecuador y Perú provienen de las especies del género *Chondrodendron*, mientras que los de las regiones de las Guayanas y del río Orinoco contienen principios activos de las especies del género *Strychnos*. Debe destacarse asimismo que las especies australianas, africanas y asiáticas de *Strychnos* sólo contienen alcaloides del tipo estricnina, pero ninguno de ellos con propiedades bloqueantes neuromusculares.

En el pasado, los bloqueantes neuromusculares se clasificaron en paquicurares y leptocurares. Para ello se tenía en cuenta su estructura química, más compleja en el caso de los primeros (del prefijo griego *paqui-* = denso) y más simple en los segundos (del prefijo griego *lepto-* = fino). En tiempos más recientes se prefiere dividirlos según su mecanismo de acción. Así, existen bloqueantes no despolarizantes (paquicurares) y despolarizantes (leptocurares), lo que permite una consideración más farmacológica (tabla 17-2).

Los bloqueantes no despolarizantes son, con mucho, los más utilizados en terapéutica. Su primer representante fue la **tubocurarina,** pero en la actualidad hay numerosos productos que ofrecen mayores ventajas, como se verá más adelante.

Los bloqueantes despolarizantes constituyen un grupo reducido de fármacos cuyo uso en medicina es cada vez menos frecuente. El principal representante del grupo es el **suxametonio,** llamado también **succinilcolina,** aunque sería más adecuado denominarla succinildicolina ya que en su estructura química hay dos moléculas de colina. Por su parte, los bloqueantes no despolarizantes forman un amplio grupo de compuestos, cuyo representante más antiguo es precisamente la tubocurarina. La tabla 17-2 reúne los principales bloqueantes neuromusculares empleados en terapéutica.

B. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

1. Características químicas

El primer fármaco empleado en terapéutica fue la **tubocurarina,** cuya estructura fue determinada en 1935. Se

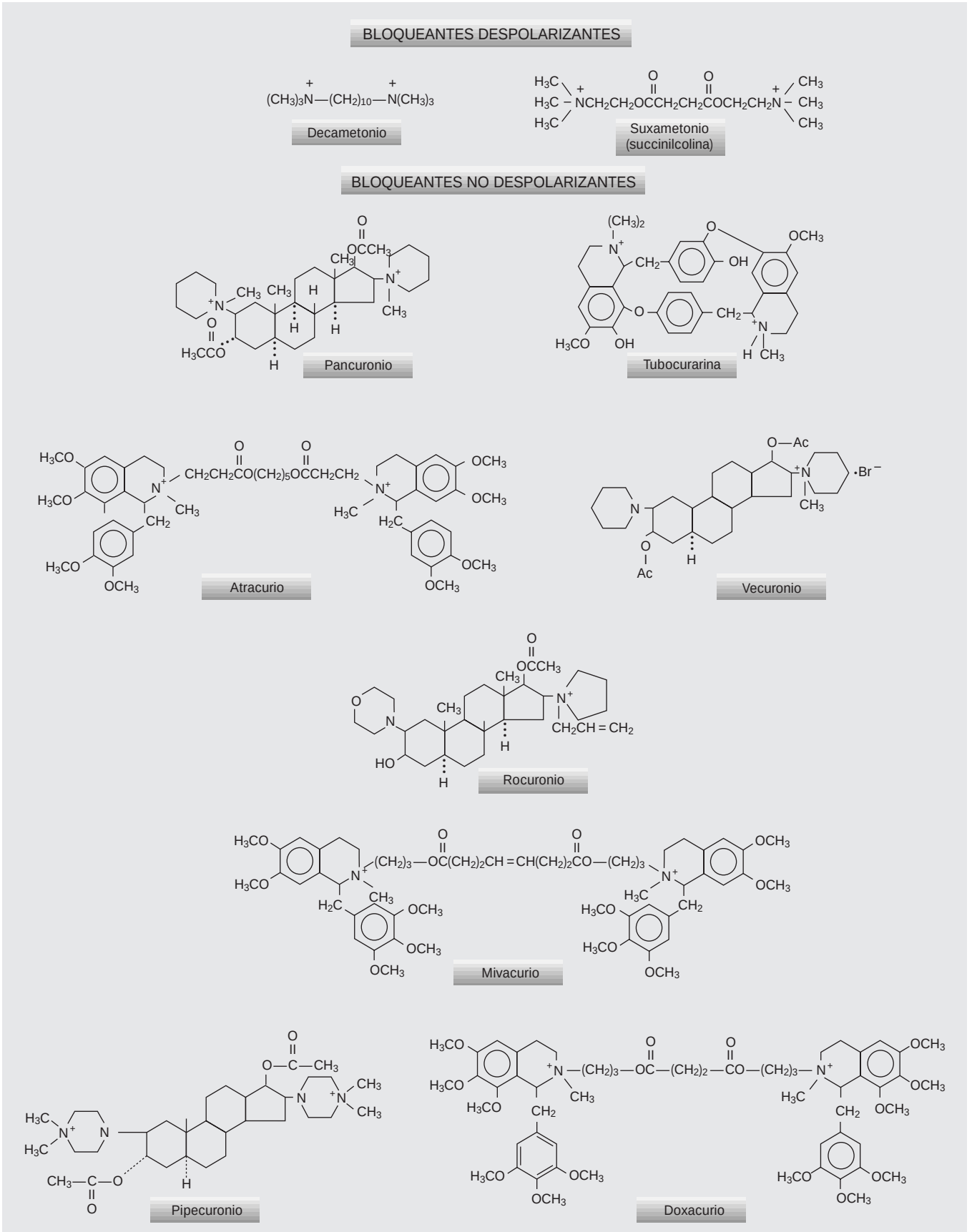


Fig. 17-4. Principales fármacos bloqueantes despolarizantes y no despolarizantes de la placa motriz.

encuentra en la especie amazónica *Chondodendron tomentosum* y se la considera el principio activo del clásico curare empleado por las tribus americanas. Un derivado semisintético de la tubocurarina es el **dimetiltubocurarinio** o **metocurina.** Otros bloqueantes de origen natural y de elevada actividad provienen de la especie *Strychnos toxifera* de la que se obtienen las toxiferinas, de las cuales la **toxiferina I** es especialmente potente. Un derivado semisintético de éstas es el **alcuronio** o dialilnortoxiferina. Asimismo, en las semillas de varias especies del género *Erythrina* se encuentra el alcaloide **eritroidina,** del que se ha obtenido la **dihidro-β-eritroidina,** de potencia comparable a la tubocurarina.

Los fármacos de este grupo más empleados actualmente en terapéutica son derivados sintéticos que se pueden clasificar, según su estructura química, en derivados bencilisoquinolínicos, aminoesteroides y aminas cuaternarias (tabla 17-2). Los derivados más modernos del grupo son el **pipecuronio,** el **doxacurio,** el **mivacurio** y el **rocuronio.** En general, todos comparten una estructura química voluminosa y rígida con una distancia fija existente entre los dos átomos de nitrógeno cuaternario de aproximadamente 1 nm (fig. 17-4). Esto sugiere que se deben verificar asociaciones electrostáticas entre los grupos catiónicos del fármaco y los grupos aniónicos del receptor. Las modificaciones en la distancia existente entre ellos determinan una pérdida importante de potencia. La adición más reciente al grupo de los bloqueantes no despolarizantes la constituye el **cisatracurio,** el isómero óptico R-R' en la configuración *cis-cis* del atracurio.

2. Mecanismo de acción

Si bien Claude Bernard estableció el lugar de acción del curare, no se determinó con precisión el mecanismo de acción de la tubocurarina hasta el advenimiento de las modernas técnicas electrofisiológicas. Éstas han permitido discernir que ejerce diversas acciones en el receptor nicotínico de la placa motriz. A las concentraciones alcanzadas con su administración en clínica humana, la tubocurarina reduce la frecuencia de apertura del canal iónico acoplado al receptor sin afectar otras propiedades, como la conductancia y el tiempo medio de apertura. Esta acción se manifiesta como una disminución de la amplitud del EPP que, si desciende por debajo del 70 % de su valor inicial, es insuficiente para generar el potencial de acción muscular (fig. 17-2), lo que explicaría la parálisis muscular que sigue a la administración de tubocurarina y fármacos similares. El bloqueo neuromuscular causado por dichos compuestos se revierte tras el aumento de acetilcolina en la placa motriz, ya sea por la adición directa de ésta o, indirectamente, por la administración de anticolinesterásicos. Todo ello sugiere un antagonismo de tipo competitivo.

Si se emplean concentraciones suficientemente elevadas de tubocurarina, el bloqueo neuromuscular no se revierte por la administración de anticolinesterásicos, sino que, de forma paradójica, puede agravarse. Ello se debe a que en esta situación la tubocurarina produciría un bloqueo del canal iónico similar al que producen algunos fármacos bloqueantes ganglionares. Por todo ello, se comportaría además como un antagonista no competitivo. En la práctica clínica habitual, las dosis empleadas de tubocurarina sólo permiten observar el bloqueo de tipo competitivo. Sin embargo, es importante considerar la posible existencia del segundo mecanismo citado en algunas situaciones, ya que es un bloqueo dependiente de la activación del receptor. Así, la neostigmina revertirá parcialmente el bloqueo de tipo competitivo, al aumentar la concentración de acetilcolina y desplazar ésta a la tubocurarina de sus uniones a las subunidades α del receptor nicotínico. Con ello se activará el receptor, se abrirá el canal iónico y la tubocurarina presente podrá bloquearlo. Estos mecanismos podrían explicar la conocida observación clínica de la incapacidad de los anticolinesterásicos para revertir la parálisis muscular profunda secundaria a una dosis alta de bloqueantes no despolarizantes.

Además de las acciones postsinápticas, la tubocurarina y otros fármacos de este grupo pueden actuar presinápticamente sobre receptores nicotínicos inhibiendo la liberación de la acetilcolina durante la estimulación repetitiva de las terminaciones nerviosas. Esta acción puede ser responsable del decaimiento tetánico *(tetanic fade)* que se observa tras la administración de algunos de estos derivados, explicado anteriormente (v. A, 2).

3. Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes se deben principalmente a la parálisis muscular motora que producen. Cuando se administra una dosis adecuada por vía intravenosa, la instauración de los efectos es rápida y se observa una debilidad motora inicial que progresa a parálisis muscular. No todos los músculos se afectan con la misma rapidez. Los primeros en paralizarse son los extrínsecos oculares y los faciales. Después se afecta la musculatura de las extremidades, del cuello y del tronco. Finalmente se paralizan los músculos intercostales y el diafragma, lo que conduce a la apnea. La recuperación sigue un orden inverso, siendo los músculos respiratorios los primeros en retornar a la función normal. Una característica particular de estos compuestos es la reversión de sus efectos paralizantes por los anticolinesterásicos.

Además de las acciones sobre el músculo esquelético que comparten todos los fármacos de este grupo, también ejercen acciones sobre otras estructuras, como los ganglios vegetativos, los mastocitos y los receptores muscarínicos.

Algunos de los fármacos de este grupo pueden producir efectos farmacológicos de tipo vegetativo no relacionados con el mecanismo primario de acción. El principal de ellos es el bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares, que puede agravarse por la acción adicional de la acetilcolina endógena sobre los receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. A las dosis empleadas en tera-

péutica, la tubocurarina puede producir este bloqueo, que se manifiesta como taquicardia e hipotensión. Los efectos son menos aparentes con pancuronio y metocurina, y prácticamente inexistentes con los fármacos más modernos (vecuronio, atracurio, pipecuronio y doxacurio).

La tubocurarina puede estimular asimismo la liberación de histamina de los mastocitos, lo que contribuye a la aparición de hipotensión, broncospasmo en individuos sensibilizados (asmáticos) e hipersecreción salival y bronquial. El pancuronio y el vecuronio se comportan en ocasiones como antagonistas de los receptores muscarínicos, especialmente los cardíacos, por lo que su administración causa taquicardia en algunos pacientes. También el pancuronio puede producir una respuesta hipertensora si se administra rápidamente, posiblemente como consecuencia de una estimulación ganglionar. Los nuevos compuestos están prácticamente exentos de dichos efectos cardiovasculares.

4. Características farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas son la principal diferencia que puede establecerse entre los diferentes fármacos de este grupo (tabla 17-3). Todos se absorben escasamente y de forma irregular desde el tubo digestivo, y relativamente bien tras la administración intramuscular, aunque su empleo se realiza habitualmente por vía intravenosa. Su distribución es limitada por su capacidad escasa para atravesar las membranas celulares y tampoco alcanza el sistema nervioso central por la ausencia de difusión a través de la barrera hematoencefálica.

La mayoría de los fármacos de este grupo no se metabolizan de forma importante y se acaban eliminando por redistribución. Un caso especial es el **atracurio** que se degrada espontáneamente en el plasma al pH y temperatura corporal, fenómeno conocido por eliminación de Hofmann; además se hidroliza por esterasas plasmáticas y hepáticas. El **doxacurio,** en cambio, se elimina por vía renal con una fracción mínima sometida a metabolismo hepático, mientras que el **mivacurio** se hidroliza por las butirilcolinesterasas plasmáticas. El **pancuronio** se hidroxila parcialmente en el hígado, pero la mayoría se elimina sin metabolizar por orina. El **pipecuronio** se elimina principalmente por vía renal, aunque no puede descartarse cierto grado de metabolismo hepático. El **vecuronio** se desacetila espontáneamente, pero las vías metabólicas hepáticas también participan en este proceso; sus metabolitos y el fármaco inalterado se eliminan por vía renal. Tanto la insuficiencia renal como la hepática pueden prolongar notablemente la semivida de eliminación del vecuronio. El **rocuronio,** por su parte, se secreta prácticamente inalterado por la bilis, aunque una cantidad significativa también aparece en orina. La **tubocurarina** se elimina mayoritariamente por la orina, aunque pequeñas cantidades aparecen en bilis y el resto se metaboliza de forma variable en el hígado.

Algunos de los metabolitos desacetilados del pancuronio y el vecuronio tienen actividad bloqueante neuromuscular y, al menos en el caso del segundo, puede contribuir al efecto acumulativo de dosis repetidas de este fármaco. El atracurio genera laudanosina por la degradación de Hofmann que, aunque carece de actividad bloqueante, puede ser epileptogénica a dosis altas en animales. Aunque no se ha descrito caso alguno en seres humanos, es un hecho que debe tenerse en cuenta cuando se administra en infusión continua durante un período prolongado de tiempo, como sucede en los pacientes de cuidados intensivos. El cisatracurio produce niveles más bajos de laudanosina a dosis clínicas equipotentes y su tiempo de semivida plasmática se encuentra un poco más prolongado en pacientes con insuficiencia renal, aunque este hecho puede carecer de significación clínica.

Las características farmacocinéticas condicionan algunos aspectos temporales de gran importancia, como el tiempo necesario para alcanzar el bloqueo máximo o la duración de éste (tabla 17-4). En el primer aspecto des-

Tabla 17-3. Propiedades farmacocinéticas de los fármacos bloqueantes no despolarizantes

Fármaco	Volumen de distribución (ml/kg)	Eliminación por orina (%)[a]	Eliminación por bilis (%)[a]	Metabolismo
Atracurio	87-160	10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Cisatracurio	153	ND	ND	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Doxacurio	200-290	25-30	—	Metabolismo hepático mínimo
Mivacurio	210	< 10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas
Pancuronio	200-260	40-67	10	Metabolismo hepático menor por hidroxilación
Pipecuronio	220-350	37-41	2	Metabolismo hepático escaso
Rocuronio	207-280	9	54	Metabolismo hepático escaso
Tubocurarina	297-450	45-63	12	Metabolismo hepático escaso
Vecuronio	199-260	15-18	40	Metabolismo hepático parcial

[a] Porcentaje de la dosis eliminada en 24 horas.
ND: No disponible
Modificado de Hunter (1996), Mirakhur (1992) y Taylor (1996).

Tabla 17-4. Características temporales del efecto de los bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Dosis inicial (mg/kg)	Tiempo para alcanzar el bloqueo máximo (min)	Duración del efecto (min)
Atracurio	0,4	2-3	30-40
Cisatracurio	0,15	2-3	13-30
Doxacurio	0,05	6	90-120
Mivacurio	0,15	2	12-18
Pancuronio	0,08	3	120-180
Pipecuronio	0,07	2	80-100
Rocuronio	0,6	1	30-40
Suxametonio	1	1	6-8
Tubocurarina	0,5	2-4	80-120
Vecuronio	0,1	2	30-40

Modificado de Wood (1995) y Taylor (1996).

taca el rocuronio que necesita apenas 1 min, mientras que en el resto se precisan entre 2 y 6 min. El tiempo medio de recuperación oscila entre los 16 min del mivacurio y los 95 del pipecuronio.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

La mayoría de las reacciones adversas más conocidas provienen de los efectos colaterales de estos fármacos ya descritos en el apartado de efectos farmacológicos. Los nuevos derivados suelen encontrarse, en general, desprovistos de ellas, lo que les convierte en fármacos en principio más seguros que los clásicos.

La **tubocurarina** puede causar hipotensión por bloqueo ganglionar y la liberación de histamina que genera puede tener efectos que deben tenerse en cuenta durante el acto anestésico.

El **pancuronio** causa taquicardia con cierta frecuencia, fruto de sus acciones antimuscarínicas sobre el corazón, así como del aumento de noradrenalina y la disminución de su recaptación en terminaciones simpáticas. También puede observarse una elevación de la presión arterial y del gasto cardíaco, pero que carecen habitualmente de significación clínica.

El **atracurio** tiene escasos efectos cardiovasculares debido a su baja capacidad para causar bloqueo ganglionar o antagonismo muscarínico. También puede aumentar la liberación de histamina cuando se utilizan dosis altas, que se manifiesta en un enrojecimiento rosado que se extiende en el brazo donde se inyecta y en cara, cuello y parte superior del tórax, pero que raramente se asocia a manifestaciones sistémicas. Es más común cuando el atracurio se administra tras el tiopental, por lo que se ha sugerido que el precipitado formado por ambas sustancias sería el responsable. Se ha aconsejado limpiar la vía venosa con suero salino antes de la administración de tiopental para evitar esta posibilidad.

El **cisatracurio** carece de efectos cardiovasculares ni tampoco libera histamina a dosis muy superiores a las eficaces para causar bloqueo neuromuscular.

El **doxacurio,** el **pipecuronio** y el **vecuronio** carecen de efectos sobre el sistema cardiovascular y no aumentan la liberación de histamina. El **mivacurio** no tiene acciones cardiovasculares, aunque en ocasiones se observa una disminución de la presión arterial tras su administración rápida, probablemente por la liberación de histamina, que puede evitarse prolongando el tiempo de inyección. El **rocuronio** prácticamente no tiene efectos sobre los ganglios vegetativos o la liberación de histamina, aunque puede llevar a cabo una ligera acción vagolítica.

Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta con todos ellos es el incremento de los efectos bloqueantes neuromusculares con algunos fármacos. Estas *interacciones* pueden tener relevancia en el período postoperatorio inmediato si quedan cantidades residuales de bloqueante y las medidas de vigilancia son insuficientes. Así, algunos antibióticos, especialmente los aminoglucósidos, pueden aumentar la intensidad del bloqueo neuromuscular sin que los anticolinesterásicos puedan revertirlo de forma relevante. Dicho efecto se ejerce por un conjunto de mecanismos presinápticos (básicamente) y postsinápticos. Los anestésicos locales, los antiarrítmicos y los antagonistas del calcio también pueden potenciar los efectos de los bloqueantes neuromusculares en situaciones en que la neurotransmisión de la unión neuromuscular se encuentre gravemente comprometida. También es notable la potenciación de la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular que producen los anestésicos inhalatorios, en especial el enflurano y el halotano.

Un pequeño grupo de pacientes con fallo multiorgánico que reciben ventilación mecánica durante muchos días en las unidades de cuidados intensivos pueden presentar debilidad muscular marcada durante el período de recuperación. Como algunos de ellos habían recibido bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, se ha sugerido la posibilidad de que éstos estuvieran implicados en la situación clínica denominada **miopatía del enfermo crítico.** Probablemente, los fármacos sean sólo uno de los múltiples factores como inmovilidad, alteraciones metabólicas y múltiples tratamientos farmacológicos, que pueden contribuir a la génesis del síndrome.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en todas las situaciones que requieren relajación muscular intensa y relativamente prolongada. Su utilización principal es la inducción y el mantenimiento de la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas. Si bien se ha utilizado la succinilcolina para proceder a la intubación del paciente debido a la rapidez con que produce relajación muscular, es probable que algunos de los bloqueantes no despolarizantes de efecto rápido, como el rocuronio y el mivacurio, puedan constituir una buena alternativa en esta indicación. La parálisis muscular obtenida con los fármacos de este grupo permite reducir la dosis de anestésicos generales, con lo que se disminuyen los riesgos vinculados a un empleo de concentraciones elevadas de éstos.

Los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes se emplean ocasionalmente para permitir una oxigenación adecuada en los pacientes de las unidades de cuidados in-

tensivos, especialmente en aquellos que sufren del síndrome de distrés respiratorio del adulto. El uso de estos fármacos en estas unidades es una situación clínicamente distinta del empleo tradicional en el ámbito anestésico, ya que en este caso la administración se prolonga durante varios días o incluso semanas, y además en enfermos con disfunciones orgánicas múltiples. Los cambios en las propiedades farmacocinéticas de los bloqueantes neuromusculares pueden conllevar una prolongación de la duración del efecto, una recuperación lenta del bloqueo y un retraso en la desconexión al respirador. También permiten controlar algunos tipos de convulsiones, como las presentes en el tétanos o para facilitar la ventilación mecánica en otras situaciones en que ésta es necesaria.

El advenimiento a la clínica de nuevos fármacos ha permitido mejorar notablemente la seguridad de su empleo y cada vez es menos frecuente el empleo de la tubocurarina, mientras que el pancuronio también está siendo sustituido progresivamente. El diferente curso temporal de los fármacos más modernos permite, con frecuencia, su selección en función de la intervención quirúrgica en que van a utilizarse. Si se prevé un procedimiento de corta duración (menos de 15 min), sería de elección el mivacurio, mientras que en los de duración intermedia (30 min) puede emplearse el atracurio, el vecuronio o el rocuronio. Para intervenciones de larga duración (más de 90 min) sería más adecuado el uso de pipecuronio o doxacurio. No debe olvidarse, sin embargo, que los nuevos derivados suelen tener un precio notablemente superior y las consideraciones farmacoeconómicas deben tenerse en cuenta al escogerlos.

C. FÁRMACOS BLOQUEANTES DESPOLARIZANTES

1. Características químicas

Estos fármacos se descubrieron al estudiar los efectos de los compuestos simétricos de bis-amonio cuaternario y observarse que el **decametonio** (fig. 17-4), cuyos grupos de amonio cuaternario estaban separados por una cadena decametilénica, era capaz de producir parálisis muscular sin bloquear los ganglios vegetativos. Otro compuesto del mismo grupo, el **suxametonio** o **succinilcolina** (fig. 17-4), tiene una estructura similar al decametonio y a la acetilcolina. Consiste, en esencia, en dos moléculas de esta última unidas por el grupo éster, por lo que en propiedad, como se ha señalado previamente, debería llamarse succinildicolina.

Como puede observarse, la estructura de ambos fármacos sugiere que debe existir una asociación electrostática entre los dos centros catiónicos de las moléculas y los grupos aniónicos del receptor, de forma que la sustitución de un grupo amonio cuaternario terminal por una amina primaria resulta en una pérdida de potencia. Una disminución importante de la distancia entre ambos grupos puede originar, asimismo, una reducción de la actividad bloqueante neuromuscular y la aparición, en cambio, de actividad sobre los ganglios vegetativos (fig. 17-5).

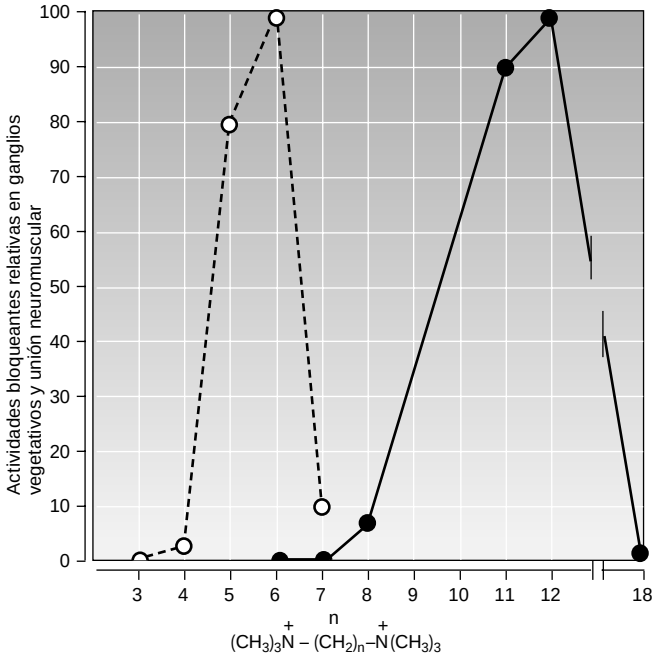


Fig. 17-5. Actividad bloqueante de diversos derivados compuestos de metonio en función de la longitud de la cadena alquílica en el ganglio vegetativo y en la placa motriz (modificado de Paton y Zaimis, 1949). ○ - - ○ - - ○: ganglio vegetativo; ● - - ● - - ●: placa motriz.

2. Mecanismo de acción

El decametonio y la succinilcolina actúan sobre los receptores nicotínicos de la placa motriz como agonistas, es decir, de forma similar a como lo hace la acetilcolina. Sin embargo, los bloqueantes despolarizantes no son hidrolizados por la acetilcolinesterasa, como sucede con la acetilcolina, y por ello su concentración persiste elevada durante largo tiempo (en comparación con la acetilcolina) en la unión neuromuscular. La activación repetida del receptor conduce a una reducción progresiva de la respuesta de éste y a una pérdida de la excitabilidad muscular. Este proceso no se observa con la acetilcolina, pues la rápida hidrólisis evita la aparición de los procesos descritos previamente. Sin embargo, tras la administración de dosis altas de anticolinesterásicos se alcanza una concentración elevada y persistente de acetilcolina en la placa motriz que puede conducir a un bloqueo neuromuscular similar al que causa el suxametonio. Por estas razones, los anticolinesterásicos no consiguen revertir el bloqueo causado por los bloqueantes neuromusculares despolarizantes e, incluso, pueden empeorarlo.

La acción principal es la activación de los receptores nicotínicos con la abertura del canal iónico. Como no son metabolizados por la acetilcolinesterasa, la despolarización tiene mayor duración y se acompaña de estimulación repetitiva que causa fasciculaciones musculares transitorias, a las que siguen un bloqueo de la transmisión con parálisis muscular. La acetilcolina liberada por

las motoneuronas se une a los receptores de una placa motriz ya despolarizada e incapaz, por lo tanto, de generar un EPP y, por ello, la aparición del potencial de acción muscular. No todos los músculos ni todas las especies responden de igual forma a los bloqueantes despolarizantes. Si bien la secuencia descrita aparece en los mamíferos (incluidos los seres humanos), los animales que poseen una inervación multifocal, como las aves, responden con una contractura a la administración de estos fármacos, denominada parálisis espástica.

3. Efectos farmacológicos

Los principales efectos farmacológicos se manifiestan en el músculo esquelético, pero también pueden producir aumentos del potasio plasmático, liberación de histamina y efectos sobre ganglios vegetativos.

En la transmisión neuromuscular esquelética, la administración de suxametonio se acompaña de fasciculaciones musculares que se observan en tórax y abdomen, pero que en individuos con buena capacidad muscular también son aparentes en extremidades inferiores. A continuación se afectan el resto de los músculos del organismo hasta producirse, al cabo de 2 min aproximadamente, parálisis completa que se mantiene durante unos 5 min más. Las fasciculaciones son debidas a la activación de receptores nicotínicos por el suxametonio que genera una descarga de potenciales de acción musculares con las subsiguientes contracciones. Esta descarga continúa hasta que la despolarización prolongada impide la transmisión de nuevos estímulos. Mientras que los efectos del decametonio son de larga duración, los del suxametonio son breves por su rápida hidrólisis en plasma. Los efectos de los bloqueantes despolarizantes pueden resultar alterados tras su administración continuada o mantenida. Inicialmente se presentan las características descritas de un bloqueo despolarizante (fase I), pero a continuación aparecen algunas de las propiedades asociadas al bloqueo no despolarizante (fase II). Este bloqueo es parcialmente reversible con anticolinesterásicos. Ello al parecer se debe a una desensibilización del receptor nicotínico por la existencia continuada del agente despolarizante. Cuando esto sucede, el potencial de membrana se restaura parcialmente y, al mismo tiempo, la sensibilidad de la placa motriz a la acetilcolina se reduce, como con tubocurarina.

Uno de los efectos farmacológicos colaterales menos deseados de los bloqueantes despolarizantes es la liberación de K^+ al espacio extracelular. Aunque no es un problema de importancia en pacientes sin enfermedades importantes de base, puede ser especialmente peligrosa en aquéllos con desequilibrios electrolíticos, los que presentan insuficiencia cardíaca tratada con digitálicos o diuréticos, aquéllos con politraumatismos o los grandes quemados. Además, deben utilizarse con precaución, o simplemente no emplearse, en pacientes con rabdomiólisis atraumática, lesiones de médula espinal como paraplejía o tetraplejía, o con distrofias musculares. Los neonatos pueden tener una sensibilidad superior a los bloqueantes no despolarizantes e inferior a los despolarizantes.

El suxametonio puede producir un aumento de la liberación de histamina, sobre todo si se administra rápidamente. Esta acción al parecer se debe a la capacidad directa del fármaco para estimular la liberación de histamina del mastocito y no a una reacción anafiláctica mediada por IgE.

Los efectos sobre los ganglios vegetativos son poco frecuentes y se observan sólo a dosis elevadas. En ocasiones pueden producir estimulación de los ganglios del parasimpático (bradicardia) y del simpático (hipertensión y taquicardia), pero lo habitual es que produzcan bloqueo.

4. Características farmacocinéticas

Por sus indicaciones terapéuticas, estos fármacos se administran por vía intravenosa. El suxametonio alcanza su efecto máximo a los 2 min y desaparece a los 5 min, por lo que en las situaciones en que se desea prolongar el bloqueo neuromuscular se emplean infusiones continuas. La principal vía metabólica del suxametonio es la hidrólisis por las butirilcolinesterasas o seudocolinesterasas plasmáticas, que lo convierten en succinilmonocolina, un metabolito con leve acción bloqueante neuromuscular, y colina. Aproximadamente, el 70 % de una dosis de suxametonio se hidroliza en 60 seg. La existencia de una seudocolinesterasa atípica o los déficit de esta enzima implican una marcada prolongación temporal del efecto del suxametonio, con parálisis prolongada que se manifiesta con una apnea de larga duración. Algunos individuos, como los enfermos con insuficiencia hepática o los recién nacidos, también pueden presentar una actividad reducida de la seudocolinesterasa plasmática con lo que pueden manifestar asimismo un bloqueo neuromuscular prolongado.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Los efectos indeseables más graves del suxametonio son el paro cardíaco, la hipertermia maligna, el shock anafiláctico y la parálisis prolongada. Otros efectos relativamente frecuentes, pero menos importantes, son los dolores musculares, las fasciculaciones, el aumento de la presión intraocular y la bradicardia.

El suxametonio ocasiona una muy pequeña, pero detectable, salida del potasio intracelular al exterior. En ciertas situaciones, este efecto es importante y el aumento masivo del potasio extracelular puede causar paro cardíaco. Este hecho es más frecuente tras lesiones que causan desnervación amplia y en parapléjicos puede manifestarse a los 3 días de la lesión y persistir hasta 2 años después. Otras enfermedades neurológicas, como las encefalitis y las miopatías de Duchenne, corren asimismo el riesgo aumentado de presentarla. La inmovilización *per se* puede provocar también un aumento del riesgo de presentar los problemas hiperpotasémicos citados. Un proceso similar aparece tras quemaduras masivas, lesiones musculares extensas tras traumatismos con aplastamiento y en infecciones graves que cursan con destrucción hística

importante. En todas las situaciones citadas, el suxametonio se encuentra contraindicado. El mecanismo que explicaría esta situación sería una proliferación anormal de los receptores colinérgicos que envolverían la fibra muscular más allá de la placa motora. Con ello aumentaría mucho el número de canales iónicos en la membrana muscular y consecuentemente la salida del potasio intracelular.

La administración de suxametonio junto a un anestésico inhalatorio, como el halotano, puede originar el síndrome de *hipertermia maligna,* una entidad idiosincrásica que cursa con un intenso espasmo muscular, acompañado de un elevado incremento de la temperatura, y que puede causar la muerte del paciente.

Aunque se desconocen las bases genéticas del proceso, se han detectado en muchos individuos cambios en la región del cromosoma 19 que codifica el canal que libera Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, conocido como el receptor de rianodina. Junto a las medidas sintomáticas dirigidas a enfriar el paciente, oxigenarle intensamente y combatir la acidosis, la administración de **dantroleno** es de gran utilidad, ya que previene la liberación del Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y reduce el tono muscular y la producción de calor.

Al parecer existe un solapamiento entre las características morfológicas de la hipertermia maligna con la distrofia muscular de Duchenne y la enfermedad de los núcleos centrales *(central core disease).* Ésta es una alteración infrecuente y transmitida hereditariamente que se relaciona estrechamente con la hipertermia maligna. Tiene amplia variabilidad clínica, pero con frecuencia provoca hipotonía y debilidad de la musculatura proximal en la infancia y los afectados tienen un riesgo elevado de hipertermia maligna. También se han observado reacciones similares a ésta en algunos pacientes con miotonías no distróficas, como la rigidez muscular de los maseteros generada por suxametonio. Esta situación puede impedir la intubación traqueal y complicar el mantenimiento de las vías aéreas durante la anestesia. Algunos pacientes pueden evolucionar a continuación a hipertermia maligna pero, debido a la dificultad en predecir su aparición, se aconseja interrumpir el procedimiento anestésico en cuanto se presente la citada complicación. Es posible que mutaciones específicas en la subunidad α del canal de Na^+ pueda dar lugar a la rigidez muscular maseterina. Otra condición clínica relacionada es el espasmo de los maseteros que aparece en la mayoría de los pacientes como una respuesta normal al aumento generalizado del tono muscular provocado por el suxametonio; en un pequeño grupo, el tono de los maseteros aumenta de forma marcada, impide la maniobra de intubación y es el primer paso de la aparición de un cuadro de hipertermia maligna.

A pesar de su peso molecular bajo, existen numerosas descripciones de que el suxametonio puede causar shock anafiláctico con más frecuencia que cualquier otro relajante muscular. Otra reacción idiosincrásica que aparece en algunos pacientes es la prolongación de la parálisis muscular más allá de las 2 horas, que se debe a un déficit de butirilcolinesterasa o a la existencia de una forma atípica de la enzima, tal y como se ha mencionado anteriormente. En estas situaciones, la única posibilidad de tratamiento es esperar la recuperación de la función neuromuscular del paciente, mientras se le proporciona soporte ventilatorio adecuado.

La utilización de suxametonio en ocasiones causa dolor muscular en el período postoperatorio, especialmente en individuos no habituados al ejercicio físico. A menudo, las mialgias se asocian a la aparición de fasciculaciones tras la administración del suxametonio. Aunque se ha sugerido que el uso de pequeñas dosis previas de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes podría reducir la aparición del dolor muscular, también obligaría al aumento de la dosis del despolarizante. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la clorpromazina también se han utilizado para prevenir la mialgia.

El suxametonio puede producir bradicardia por activación directa de los receptores muscarínicos, circunstancia que puede prevenirse con atropina. En algunos pacientes, causa un aumento de la presión intraocular como consecuencia de su acción sobre las fibras multiinervadas de los músculos extraoculares. Aunque este efecto dura entre 5 y 10 min, y raramente es peor que una intensa expectoración, debe evitarse el suxametonio en los pacientes en que tal aumento de la presión intraocular represente un riesgo. También puede producir aumento de la presión intragástrica, con el subsiguiente riesgo de regurgitación del contenido del estómago. Este riesgo es más teórico que real y en la mayoría de las ocasiones se debe a los intentos de intubación antes que la relajación muscular haya aparecido. De hecho, el aumento de la presión intragástrica se acompaña de un incremento en la presión del esfínter esofágico inferior, con lo que incluso es posible que el riesgo de aspiración sea menor.

6. Indicaciones terapéuticas

La principal aplicación del suxametonio es su empleo en aquellas situaciones clínicas que precisan relajación intensa de corta duración. Entre éstas se encuentran determinadas intervenciones quirúrgicas, manipulaciones ortopédicas (reducción de luxaciones) e intubación endotraqueal. También se utiliza en la terapia electroconvulsiva a fin de evitar luxaciones y fracturas en los pacientes sometidos a este procedimiento. Como criterio general, no debería emplearse como bloqueante neuromuscular de rutina, ya que los nuevos agentes no despolarizantes pueden sustituirlo en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, aún puede considerarse de elección en muchas situaciones de urgencia en pacientes con riesgo de aspiración gástrica, ancianos y enfermos con reserva cardiorrespiratoria limitada. También se ha empleado frecuentemente en recién nacidos, con una frecuencia muy baja de efectos indeseables.

D. UTILIZACIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES EN POBLACIONES ESPECIALES

1. Pacientes pediátricos

Los recién nacidos pueden presentar resistencia a la acción del suxametonio, aunque esta diferencia no se observa con los bloqueantes

no despolarizantes. Si bien una concentración determinada de tubocurarina puede causar un efecto superior en los recién nacidos que en los adultos, el aumento del volumen de distribución contrarresta este efecto.

En niños mayores, los factores que influencian la distribución se encuentran a medio camino entre los recién nacidos y los adultos, pero la única consecuencia de relevancia clínica es que el inicio del bloqueo neuromuscular es más rápido en algunos pacientes.

2. Pacientes geriátricos

El efecto de algunos bloqueantes neuromusculares puede encontrarse prolongado en los ancianos por una disminución fisiológica de la función metabólica hepática y de la función excretora renal. Así, el aclaramiento plasmático de la tubocurarina, el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio está reducido, mientras que el del mivacurio se encuentra ligeramente disminuido, lo que podría reflejar un descenso de la actividad de las colinesterasas plasmáticas en la edad avanzada. La potencia del pipecuronio se encuentra inalterada, aunque después de dosis repetidas puede observarse un aumento de la duración del bloqueo neuromuscular. Por el contrario, no se han observado cambios con el atracurio, ya que la degradación de Hofmann es independiente de la edad; tampoco existen modificaciones con el suxametonio ya que las butirilcolinesterasas presentes en plasma exceden mucho las necesarias para metabolizar el fármaco. Asimismo, la disminución habitual del gasto cardíaco retrasa la llegada de los fármacos a la unión neuromuscular y, por lo tanto, enlentece la aparición del efecto relajante.

3. Pacientes con insuficiencias orgánicas

Es frecuente que la insuficiencia renal coexista con la enfermedad hepática, por lo que es frecuente la influencia de una sobre la otra. En estas situaciones clínicas aparecen aumentos en el volumen de distribución, acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, modificaciones del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, inhibición metabólica hepática y alteraciones hidroelectrolíticas. Además, puede existir una disminución de la butirilcolinesterasa plasmática, más notable en la insuficiencia hepática que en la renal. El aumento del volumen de distribución es más marcado en la insuficiencia hepática que en la renal y representa una reducción del efecto de la administración única de un fármaco por una disminución de su concentración plasmática, lo que explicaría cierta resistencia al bloqueo presente en pacientes cirróticos. Sin embargo, la reducción del aclaramiento plasmático acaba anulando esta resistencia inicial.

La insuficiencia renal se acompaña de una reducción en la eliminación de los fármacos para los que constituye una vía primaria de excreción, como la tubocurarina o el pancuronio. En el caso del doxacurio, el pipecuronio y el vecuronio la administración de dosis únicas presenta pocos problemas, pero la repetida podría producir acumulación del fármaco en algunos pacientes, debido a la dependencia de la función renal para su aclaramiento. El mivacurio también puede tener una prolongación de sus efectos ya que los pacientes con insuficiencia renal también tienen disminuida la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas. El aclaramiento plasmático del rocuronio no se ve afectado por la insuficiencia renal, pero el aumento del volumen de distribución conlleva un aumento de la semivida terminal de eliminación y de la duración del efecto bloqueante. En cambio, las propiedades metabólicas del atracurio le confieren un bajo riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal. Aunque se han observado aumentos de su metabolito laudanosina, no existe dato alguno que justifique la relevancia clínica de este hecho. También, el suxametonio es un fármaco relativamente seguro en los pacientes con insuficiencia renal, siempre que la caliemia no supere los 5 $mmol \cdot l^{-1}$.

En las hepatopatías en fase avanzada existe una reducción del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica de los hepatocitos, así como retención hidrosalina que conlleva un aumento del volumen de distribución y, con ello, una resistencia al efecto de estos fármacos, pero una vez que se ha obtenido el bloqueo, los efectos se prolongan en aquellos que se degradan o eliminan por el hígado. Aunque el atracurio y el doxacurio son seguros en este contexto, el mivacurio puede tener un efecto prolongado por la reducción que existe en la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas. También debe emplearse con precaución el vecuronio, el rocuronio y el pancuronio por la prolongación de la duración del efecto bloqueante. En el caso del pipecuronio, se observa una prolongación del tiempo necesario para alcanzar la relajación muscular, mientras que la duración de ésta permanece sin cambios.

Un caso aparte es la ictericia colestática, en que la obstrucción del flujo biliar condiciona la acumulación de los fármacos o metabolitos activos que se eliminan por la bilis, sin afectar propiamente al metabolismo de estos fármacos. En esta situación, los fármacos que dependen de la excreción biliar pueden ver incrementada la duración de sus efectos, especialmente el pancuronio y el vecuronio. El atracurio, por el contrario, sigue sin presentar alteración de sus propiedades.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares puede utilizarse cualquier fármaco desprovisto de acciones sobre el corazón o las estructuras vasculares. Se ha aconsejado el vecuronio, aunque en procedimientos de larga duración puede preferirse el doxacurio o el pipecuronio.

4. Pacientes con enfermedades neuromusculares

El suxametonio se encuentra contraindicado en los pacientes afectos de cualquier distrofia muscular por el riesgo de aparición de hiperpotasemia o síndromes relacionados con la hipertermia maligna. Los pacientes con miotonía distrófica pueden presentar contracturas intensas que dificultan e incluso imposibilitan la intubación endotraqueal.

En la miastenia grave, los pacientes pueden manifestar una resistencia paradójica al suxametonio con mayor sensibilidad a los bloqueantes no despolarizantes, por lo que se aconseja el empleo de pequeñas dosis de atracurio o vecuronio, generalmente una quinta parte de la dosis inicial habitual. En los pacientes con el síndrome de Eaton-Lambert existe asimismo mayor sensibilidad al efecto de los bloqueantes no despolarizantes, pero además los anticolinesterásicos son poco eficaces para revertirlo, por lo que debe mantenerse la ventilación asistida hasta la recuperación completa.

5. Pacientes con quemaduras extensas

Los músculos lesionados por una quemadura presentan en los días siguientes a ésta un aumento de los receptores nicotínicos extrasinápticos, lo que puede provocar una salida masiva del potasio intracelular tras la administración de suxametonio. La marcada hiperpotasemia consecuente puede causar graves arritmias e incluso paro cardíaco en pacientes con una afectación extensa (> 20 % del área corporal), por lo que el empleo de suxametonio se encuentra contraindicado en estos pacientes. Contrariamente al fenómeno anterior, pero probablemente por el mismo mecanismo, la sensibilidad a los bloqueantes despolarizantes se encuentra disminuida en los pacientes con quemaduras más graves.

6. Pacientes con reducción de la actividad de las colinesterasas plasmáticas

Algunos bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio y el mivacurio, son degradados por las butirilcolinesterasas plasmáticas. Por ello, su déficit o la existencia de una colinesterasa anómala implica que la duración de los efectos bloqueantes se encuentre notablemente prolongada, pasando, en el caso del suxametonio, de 5-10 min a 30 min en los heterocigotos o a 3 horas en los homocigotos para el gen atípico. Asimismo debe recordarse que la actividad de las colinesterasas plasmáticas también se encuentra reducida en las mujeres embarazadas y cuando existe hepatopatía, nefropatía, cáncer, colagenosis o hipotiroidismo.

II. FARMACOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN GANGLIONAR

La relativa sencillez de la morfología ganglionar y la accesibilidad de los diversos ganglios indujo a utilizarlos como herramientas para analizar los mecanismos de transmisión sináptica. La posibilidad de modificar sus funciones mediante fármacos concitó esperanzas de utilización terapéutica. Lo primero se cumplió con creces ya que el análisis morfológico y fisiológico de la transmisión ganglionar enriqueció considerablemente el conocimiento de la transmisión nerviosa. Lo segundo conllevó una decepción ya que la afectación farmacológica genera respuestas demasiado amplias e inespecíficas, llenas, por lo tanto, de efectos poco deseados. En este capítulo se resumen los datos sobre farmacología ganglionar que continúan teniendo interés científico y práctico.

1. Principios generales de la neurotransmisión ganglionar

Los ganglios del sistema nervioso autónomo constituyen las sinapsis interneuronales periféricas en las vías nerviosas que controlan todos los órganos y tejidos del cuerpo, con la excepción de las fibras musculares esqueléticas. Los axones preganglionares que provienen de las neuronas del tronco encefálico y de la médula espinal forman conexiones con las fibras posganglionares que envían sus axones a los tejidos diana viscerales y vasculares (v. cap. 12). Estas vías conducen señales que se originan en el sistema nervioso central y que, en los ganglios, pueden ser relevadas, distribuidas, integradas y/o modificadas, incluso por señales provenientes de los receptores sensoriales de las vísceras que nunca alcanzan el sistema nervioso central. Los patrones finales de la descarga del potencial de acción son conducidos a lo largo de los axones posganglionares a las uniones neuroefectoras en los diversos órganos diana en la periferia donde determinan las distintas respuestas funcionales.

La estimulación de las fibras preganglionares da lugar a la secuencia de una serie de efectos sinápticos en las células ganglionares. Así, mediante técnicas electrofisiológicas se han puesto de manifiesto, al menos, cuatro tipos de potenciales postsinápticos generados por la activación de las fibras posganglionares (fig. 17-6). El primero y más breve de ellos, denominado **potencial postsináptico excitador** (*Excitatory Postsynaptic Potential*, EPSP) tiene una duración de 10-20 mseg. Está mediado por acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas y actúa sobre receptores nicotínicos postsinápticos, ya que es inhibido por bloqueantes ganglionares no despolarizantes como el hexametonio. El mecanismo subyacente a esta respuesta es probablemente similar al que ocurre en la unión neuromuscular esquelética e implica un aumento de la conductancia catiónica (principalmente del Na^+, pero también del Ca^{2+} y K^+), a través del canal iónico acoplado al receptor nicotínico.

El siguiente componente de la respuesta es un **potencial inhibidor postsináptico** (*Inhibitory Postsynaptic Potential*, IPSP) lento, que dura varios segundos. Al parecer está mediado por una disminución de la conductancia sináptica, que hiperpolariza la membrana frenando la entrada de Na^+. No se conoce con exactitud el neurotransmisor implicado en esta respuesta. Una posibilidad podría ser que las fibras nerviosas excitaran una interneurona y que esta interneurona inhibiera las células ganglionares por la liberación de una catecolamina (noradrenalina o dopamina). Los estudios anatómicos han mostrado que muchos ganglios contienen pequeñas células con grandes vesículas de almacenamiento. Como estas células son pequeñas y presentan fluorescencia se las ha denominado células SIF *(Small Intensely Fluorescent cells)*. Se ha propuesto que el IPSP lento de las células ganglionares implica la activación de la adenilciclasa y en consecuencia la formación de AMPc como segundo mensajero. Sin embargo, también se han visto IPSP en algunos ganglios que no tienen células SIF, con lo cual hay que consi-

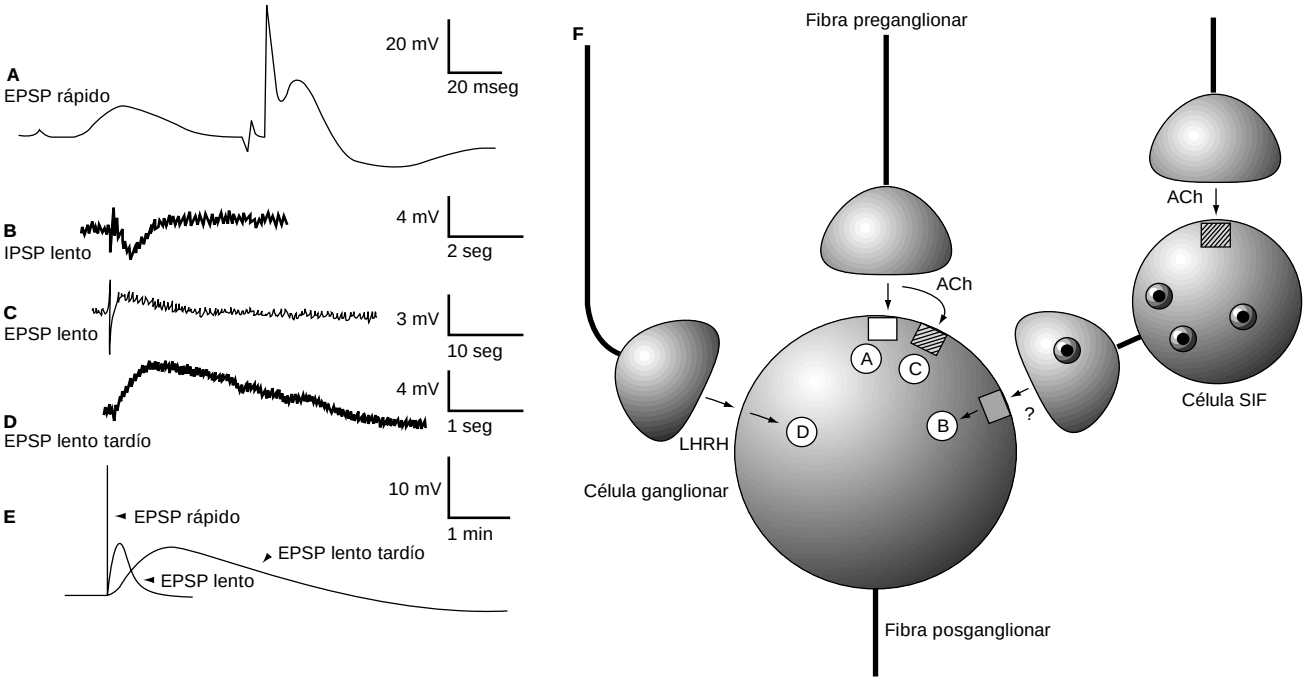


Fig. 17-6. Acciones sinápticas sobre las células ganglionares en el ganglio simpático de la rana. A-D) Registros intracelulares de las células ganglionares que muestran los diferentes tipos de respuestas a la estimulación eléctrica de las fibras preganglionares. E.) Comparación de las respuestas en A, C y D sobre la base del mismo tiempo y con la misma amplificación. F) Diagrama resumen de la organización sináptica de los ganglios simpáticos que muestra los sitios de los diferentes tipos de respuesta. LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante; célula SIF: célula pequeña intensamente fluorescente. (Modificado de Shepherd, 1994.)

derar otros posibles mecanismos. En la sucesión de los hechos se ha sugerido que la acetilcolina liberada por la terminación preganglionar actuaría por un receptor muscarínico M_2 sobre la interneurona que, a su vez, liberaría el neurotransmisor para dar la respuesta inhibitoria.

La tercera respuesta consiste en un **EPSP de tipo lento** que dura de 30 a 60 seg. Está mediada por acetilcolina que actúa sobre receptores muscarínicos de tipo M_1, ya que desaparece tras la aplicación de pirenzepina y se debe a una disminución de la conductancia al K^+. El último componente de la respuesta es un **EPSP lento de tipo tardío o diferido** de una duración de 1 a 2 min. Se produce también como resultado de una disminución de la conductancia al K^+. Se cree que está mediado en algunos ganglios por la sustancia P y en otros por un péptido similar a la LHRH, la angiotensina o las encefalinas.

El hecho de que existan múltiples neurotransmisores y receptores en las vías nerviosas que convergen en los ganglios sugiere que el principio de la complejidad del proceso de información en un sistema neural posiblemente dependa de la riqueza de funciones de las moléculas receptoras que tiene para generar respuestas. Este hecho está motivado porque se precisan los distintos neurotransmisores y moduladores para permitir que un centro nervioso actúe en distintas operaciones funcionales, coordinarlas sobre diferentes períodos de tiempo y ajustarlas a distintas intensidades. Visto en este sentido, el ganglio vegetativo es un modelo de circuito nervioso local complejo y demuestra cómo integra múltiples entradas de señales nerviosas por distintos mecanismos cubriendo una amplia gama de respuestas. Estos principios son importantes para la contribución del sistema nervioso autónomo al comportamiento normal del organismo. A pesar de esta complejidad, la transmisión ganglionar debe contemplarse bajo la óptica simple de que la acetilcolina liberada por las neuronas preganglionares activa receptores nicotínicos posganglionares que generan el EPSP inicial. La significación del resto de potenciales no es conocida y, como se ha comentado, es muy probable que tengan exclusivamente un papel modulador. De hecho, sólo los bloqueantes ganglionares pueden inhibir completamente la transmisión nerviosa de los ganglios. Si bien la estimulación o la inhibición de la transmisión ganglionar tiene importantes repercusiones en la respuesta global del sistema nervioso autónomo, por su misma complejidad la intervención farmacológica con fines terapéuticos en medicina humana constituye un paradigma de inespecificidad y de multiplicidad de efectos. Ello limita de forma prácticamente total la posibilidad de orientar un tratamiento mediante la modulación farmacológica de la fisiología ganglionar.

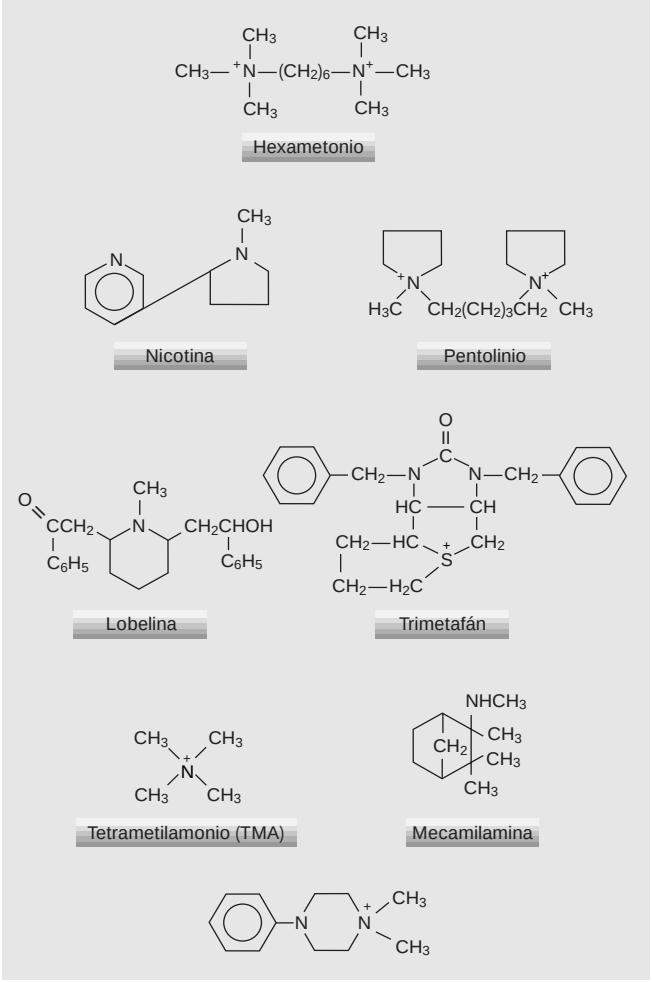


Fig. 17-7. Fármacos estimulantes y bloqueantes ganglionares.

2. Fármacos estimulantes de la neurotransmisión ganglionar

Los compuestos que presentan mayor interés son los que actúan de forma selectiva sobre receptores nicotínicos. Su activación se manifestará en la aparición de un EPSP rápido antagonizable por bloqueantes ganglionares no despolarizantes, como el hexametonio. Los fármacos estimulantes pueden ser de origen natural, como la **nicotina** y la **lobelina**, o de origen sintético, como el **tetrametilamonio** (TMA) y el **1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio** (DMPP) (fig. 17-7).

2.1. Nicotina

Es un alcaloide que se encuentra en las hojas del tabaco *(Nicotiana tabacum).* Su importancia farmacológica es más bien histórica, ya que fue la sustancia con la que Langley observó la estimulación de las fibras musculares tras su aplicación en la placa motriz. Este descubrimiento le llevó a proponer en 1905 la existencia de *sustancias receptivas* en la superficie de estas fibras. Su interés actual es toxicológico, ya que el abuso del tabaco se encuentra en la etiología de diversos cuadros clínicos y genera comportamientos de farmacodependencia, que es analizada exhaustivamente en el capítulo 33 (tabaquismo).

La nicotina produce inicialmente una estimulación generalizada de los ganglios vegetativos, lo que genera una compleja respuesta que es resultado de una mezcla de acciones simpáticas y parasimpáticas. Así, los efectos cardiovasculares, como aumento de la presión arterial y taquicardia, son consecuencia de la activación ganglionar simpática, en gran medida por la liberación de adrenalina de la médula adrenal. En cambio, los efectos sobre el tubo digestivo, como el aumento del peristaltismo gastrointestinal, son debidos primariamente a una activación parasimpática. La nicotina también incrementa la actividad de algunas glándulas exocrinas, produciendo aumento de la secreción salival y bronquial. Además, por su acción sobre el sistema nervioso central, aparecen temblores, estimulación de la respiración, náuseas y vómitos. Sin embargo, estos efectos estimulantes van seguidos en muchas ocasiones de depresión. A dosis altas, la nicotina produce una inhibición paradójica de la transmisión ganglionar a consecuencia de una despolarización persistente de los receptores nicotínicos de los ganglios. Esta dualidad de efectos es detectable en los distintos órganos y hace impredecible en la mayoría de los casos el efecto final tras su administración.

La nicotina se absorbe rápidamente en las vías respiratorias, por la mucosa bucal o por la piel, pero también se han descrito intoxicaciones graves tras su absorción percutánea. Se metaboliza intensamente no sólo en hígado y riñón, sino también en pulmones. Sus principales metabolitos son la conitina y la conitina-1'-N-óxido. Su semivida biológica es de unas 2 horas y se elimina por la orina y la leche. Este último hecho debe considerarse en mujeres que se encuentran en fase de lactancia.

La intoxicación aguda por nicotina puede suceder accidentalmente y la instauración de los síntomas de ésta es muy rápida. Se manifiesta con náuseas, vómitos, sialorrea, dolores abdominales, diarreas, temblores, mareos, sudoración y confusión mental. A dosis muy elevadas

pueden aparecer convulsiones. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. La intoxicación puede observarse en niños que ingieren productos que contienen tabaco. La nicotina también se emplea como insecticida y como antiparasitario externo en veterinaria. La ingestión accidental de estos productos puede ser asimismo causa de intoxicación aguda en adultos. La intoxicación crónica se denomina tabaquismo y se manifiesta con un cuadro de farmacodependencia con un conjunto de manifestaciones patológicas asociadas (cardiopatías, enfermedades respiratorias y neoplasias), fruto de la nicotina y de los múltiples productos derivados de la combustión del tabaco (v. cap. 33).

2.2. *Otros estimulantes ganglionares*

La lobelina es un alcaloide que se obtiene de la *Lobelia inflata* y produce los mismos efectos que la nicotina. Aunque posee menor potencia que ésta, su efecto estimulante de la respiración es más intenso. Dentro de los compuestos de origen sintético destacan el TMA y el DMPP. La estimulación ganglionar que producen difiere de la generada por la nicotina por la ausencia posterior de una acción bloqueante importante. El DMPP es más potente que la nicotina y presenta mayor selectividad por los receptores nicotínicos ganglionares, careciendo de efectos centrales al ser un derivado de amonio cuaternario.

Otros derivados colinomiméticos, como la propia **muscarina,** la **pilocarpina,** la **metacolina,** el **McN-A-343** y, en parte, los anticolinesterásicos, estimulan la transmisión ganglionar al activar los receptores muscarínicos y producir EPSP de tipo lento; la atropina puede antagonizar sus efectos.

3. Fármacos bloqueantes ganglionares

El bloqueo de la transmisión ganglionar puede producirse por distintos mecanismos:

a) Por interferencia en la liberación de la acetilcolina. El **hemicolinio,** la **toxina botulínica** y el **Mg^{2+}** pueden actuar como bloqueantes ganglionares al inhibir la liberación de acetilcolina por distintos mecanismos. Su acción es poco selectiva, ya que también afecta la unión neuromuscular esquelética. Los efectos finales se manifiestan en forma de bloqueo ganglionar y parálisis del músculo esquelético.

b) Por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina. Engloba los compuestos que impiden la transmisión ganglionar compitiendo con la acetilcolina por el receptor nicotínico ganglionar o bloqueando el canal iónico acoplado a éste.

c) Por despolarización continuada. Tal y como se ha comentado, la nicotina y también la lobelina, pueden bloquear el ganglio vegetativo tras la estimulación inicial.

A pesar de sus limitaciones, la posibilidad que presenta mayor interés terapéutico es la segunda al ofrecer una relativa selectividad de acción. Todos los bloqueantes ganglionares empleados en clínica actúan por inhibición de las acciones postsinápticas de la acetilcolina, no producen despolarización por sí mismos y bloquean la transmisión ganglionar sin estimularla inicialmente.

3.1. *Química*

El primer agente químico del que se describieron acciones bloqueantes ganglionares fue el **tetraetilamonio** (TEA) que posee un grupo de amonio cuaternario. Posteriormente se desarrollaron compuestos bis-amonio cuaternarios o metonios de una potencia superior y de efectos más prolongados. Estos derivados poseen dos grupos amonio cuaternario en cada extremo separados por cinco o seis grupos metileno. Ejemplos del grupo son el **pentametonio,** el **hexametonio** y el **pentolinio.** Carecen prácticamente de acciones bloqueantes en la placa motriz y no actúan sobre los receptores muscarínicos. Más tarde se observó que los derivados del trietilsulfonio, como el **trimetafán** y las aminas secundaria y terciaria, **mecamilamina** y **pempidina,** respectivamente, poseían asimismo propiedades bloqueantes ganglionares (fig. 17-7).

3.2. *Mecanismo de acción*

La similitud estructural de los derivados metonio con la acetilcolina originó la creencia de que actuaban únicamente como antagonistas competitivos del receptor nicotínico ganglionar. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que muchos bloqueantes ganglionares actúan preferentemente sobre el canal iónico asociado al receptor. El hexametonio, la pempidina y otros compuestos de estructura similar podrían actuar de dicha manera, mientras que la mecamilamina y el trimetafán lo harían sobre el propio receptor.

El bloqueo del canal iónico es de tipo no competitivo y se realiza preferentemente cuando dicho canal se encuentra en conformación abierta, lo que origina que este antagonismo se manifieste con mayor intensidad ante concentraciones elevadas de agonista. Este hecho contrasta con lo que ocurre con los antagonistas competitivos, cuyo efecto se revierte al aumentar la concentración del neurotransmisor o en presencia de un fármaco agonista. El bloqueo del canal iónico acoplado al receptor es un ejemplo del fenómeno denominado **bloqueo dependiente de la activación del receptor.** En esta situación, las sinapsis que transmiten a alta frecuencia de descarga se bloquean con más facilidad que las que lo hacen a baja frecuencia. Asimismo, los bloqueantes de canales acoplados al receptor con características de cationes son más eficaces cuando la membrana está hiperpolarizada. En esta situación, el potencial del lugar de fijación del canal será más negativo con respecto al exterior, con lo que las moléculas catiónicas se fijarán a él de forma más intensa (fig. 17-8).

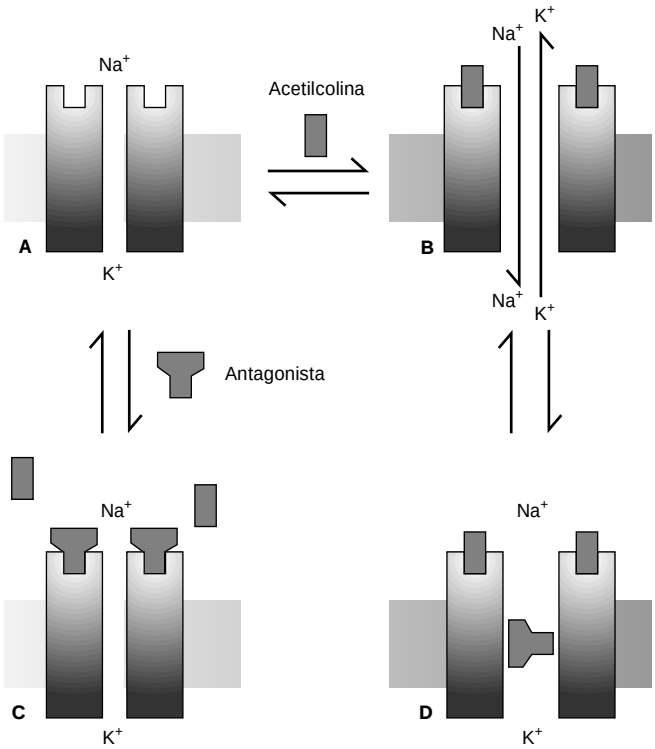


Fig. 17-8. Mecanismo de acción de diversos fármacos a la altura del receptor nicotínico y del canal iónico asociado. A) En situación basal, el canal iónico permanece cerrado al no estar ocupado el receptor. B) Al fijarse la acetilcolina, el canal iónico se abre permitiendo el intercambio iónico. C) Con antagonistas competitivos, el receptor no puede activarse y el canal iónico permanece cerrado. D) Con bloqueantes del canal iónico, el receptor se activa por la acetilcolina, pero no aparece respuesta al inhibirse el intercambio iónico.

Tabla 17-5. Tono vegetativo predominante y consecuencias del bloqueo ganglionar

Órgano efector	Tono predominante	Efecto del bloqueo ganglionar
Arteriolas	Adrenérgico	Vasodilatación y aumento de la circulación periférica: hipotensión
Venas	Adrenérgico	Dilatación, estasis y disminución del retorno venoso y del volumen sistólico
Corazón	Colinérgico	Taquicardia
Iris	Colinérgico	Midriasis
Músculo ciliar	Colinérgico	Cicloplejía
Tracto digestivo	Colinérgico	Inhibición de secreciones, tono y motilidad: estreñimiento
Vías urinarias	Colinérgico	Inhibición del tono y motilidad: retención urinaria
Glándulas salivales	Colinérgico	Inhibición de secreción: sequedad de boca
Glándulas sudoríparas	Colinérgico (simpático)	Disminución de secreción: anhidrosis

3.3. *Efectos farmacológicos*

Los efectos de los bloqueantes ganglionares son numerosos y complejos. Ello se debe a que inhiben los ganglios del sistema nervioso simpático y parasimpático. El efecto final dependerá del tono predominante del órgano en cuestión (tabla 17-5), pero los efectos más importantes aparecen en el sistema cardiovascular. Los bloqueantes ganglionares disminuyen mínimamente la presión arterial en individuos normotensos en decúbito, pero pueden reducir de forma importante la presión arterial al pasar a la posición sentada o al ortostatismo (hipotensión postural). Aunque esta acción se atenúa tras tratamientos prolongados, limita considerablemente el uso terapéutico de estos compuestos. En el corazón, el efecto depende del tono vagal presente y, generalmente, el bloqueo ganglionar se manifiesta en forma de taquicardia. Otros efectos son reducción del tono y de la motilidad gastrointestinal, dificultades en la micción, alteraciones en la erección y eyaculación, midriasis, cicloplejía y disminución de la sudación.

3.4. *Farmacocinética*

La absorción oral de los derivados de amonio cuaternario y del trimetafán es prácticamente nula debido a su extrema polaridad. Por la misma razón, su distribución queda confinada al espacio extracelular y su eliminación se realiza por vía renal sin apenas metabolizarse. Los derivados amínicos, como la mecamilamina y la pempidina, se absorben por vía oral, se distribuyen ampliamente en el organismo y cruzan la barrera hematoencefálica. La mecamilamina puede acumularse en hígado y riñón, y se excreta por éste lentamente, con lo que posee una duración de acción mucho más larga.

3.5. *Efectos indeseables*

Están relacionados en gran medida con su propio mecanismo de acción. Así, por ejemplo, como consecuencia de la inhibición de la transmisión adrenérgica aparecerá hipotensión postural, síncope, disminución de la eyaculación, impotencia, congestión nasal, etc. El bloqueo de la función colinérgica originará sequedad de boca, midriasis y cicloplejía, retención urinaria, estreñimiento e íleo paralítico. Alguno de los derivados amínicos, como la mecamilamina, puede producir efectos en el sistema nervioso central a dosis elevadas, como confusión mental, temblores y convulsiones.

3.6. *Indicaciones terapéuticas*

Los bloqueantes ganglionares fueron los primeros fármacos realmente eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo, su inespecificidad conlleva numerosos efectos colaterales que han limitado su utilización en la actualidad. En tiempos recientes, el más utilizado ha sido el trimetafán. Se administra por vía intravenosa y tiene un efecto de corta duración, lo que permite controlar relativamente bien su empleo. Por este motivo, se ha utilizado para producir hipotensiones controladas en determinadas intervenciones quirúrgicas a fin de limitar la hemorragia del campo operatorio. Otras indicaciones potenciales son el control inicial de la presión arterial en la fase aguda del aneurisma disecante de aorta y el tratamiento de la hiperreflexia vegetativa simpática. Sin embargo, su empleo se ha reducido considerablemente con la aparición de nuevos fármacos que han desplazado a los bloqueantes ganglionares de prácticamente todas sus indicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

Agoston S, Vandenbrom RHG, Werda JMKH. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 94-115.

Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Annu Rev Med* 1986; 37: 21-32.

Bowman WC. *Pharmacology of neuromuscular function,* 2.ª ed. Londres: John Wright, 1990.

Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R *cis*-1'R *cis* of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 74: 400-404.

Dujic Z, Roerig DL, Schedewie HK, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Presynaptic modulation of ganglionic ACh release by muscarinic and nicotinic antagonists. *Am J Physiol* 1990; 259: R288-R293.

Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-*cis* 1'R-*cis* atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 432-435.

Feldman S. *Neuromuscular block*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996.

Gurney AM, Rang HP. The channel-blocking action effect of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. *Br J Pharmacol* 1994; 82: 623-642.

Harper NJN, Pollard BJ, eds. *Muscle relaxants in anaesthesia*. Londres: Edward Arnold, 1995.

Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzylisoquinolinium muscle relaxants. *Acta AnaesthesiolScand* 1995; 39 (supl 106): 13-17.

Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *NEngl J Med* 1996; 25: 1691-1699.

McLachlan EM. Introduction. En: McLachlan EM, ed. *Autonomic ganglia*. Autonomic Nervous System Series vol. 6. Luxemburgo: Harwood Academic Publishers, 1995.

Mirakhur RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992; 44: 182-199.

Paton WDM, Zaimis EJ. The pharmacological actions of polymethylene bis-quaternary ammonium salts. *Br J Pharmacol* 1949; 4: 381-400.

Prior C, Tian L. The heterogeneity of vesicular acetylcholine storage in cholinergic nerve terminals. *Pharmacol Res* 1995; 32: 345-353.

Salem MR. Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs. *Int Anaesthesiol Clin* 1980; 16: 171-200.

Sejnowski TJ. Peptidergic synaptic transmission in sympathetic ganglia. *Fed Proc* 1982; 41: 2923-2928.

Shepherd GM. *Neurobiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1994.

Skok VI. Ganglion blockers. En: Woodruff GN, ed. *Mechanisms of Drug Action*. Londres: MacMillan, 1986.

Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1996.

Van der Kloot W, Molgó J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. *Physiol Rev* 1994; 74: 899-991.

Volle RL. Nicotinic ganglion-stimulating agents. En: Kharkevich DA, ed. *Pharmacology of Ganglionic Transmission*. Berlín: Springer, 1980.

Wessler I. Acetylcholine release at motor endplates and autonomic neuroeffector junctions: a comparison. *Pharmacol Res* 1996; 33: 81-94.

Willems JL, Buylaert WA, Lefevre RA, Bogaert MG. Neural dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 165-216.

18

Anestésicos locales

M. A. Hurlé

1. Concepto y características fisicoquímicas

Los anestésicos locales son compuestos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa. Se utilizan principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios, y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor.

La molécula de los anestésicos locales (fig. 18-1) está estructurada en un plano y constituida por un anillo aromático, en general bencénico, y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o de tipo amida. La existencia de uno u otro enlace condiciona la velocidad de metabolización y, por lo tanto, la duración de la acción; de forma indirecta, también influye sobre la toxicidad específica de cada fármaco. El anillo aromático confiere lipofilia a esa porción de la molécula, mientras que la región de la amina terciaria es relativamente hidrófila. Todos los anestésicos locales son bases débiles, con valores de pK_a entre 7,5 y 9, lo que implica que a pH fisiológico están ionizados en una gran proporción, aunque no completamente. La fracción no ionizada atraviesa las vainas lipófilas que cubren el nervio y es responsable del acceso de la molécula hasta la membrana axonal, pero la forma activa es el catión cargado positivamente.

2. Mecanismo de acción

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na^+ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de Na^+ dependientes del voltaje (v. cap. 3, I). Aunque a concentraciones elevadas pueden bloquear canales de potasio, a las concentraciones utilizadas en la clínica el bloqueo de la conducción nerviosa no se acompaña de alteraciones en la repolarización o en el potencial de reposo.

La actividad de muchos de estos fármacos es mayor cuando el nervio está sometido a estímulos repetidos o, lo que es lo mismo, cuando mayor es la probabilidad de apertura del canal en respuesta a un cambio de potencial. Este fenómeno es idéntico al que ocurre en el caso de los antiarrítmicos del grupo I (v. cap. 38) e implica que la molécula del fármaco alcanza más rápidamente su sitio de acción cuando los canales se encuentran abiertos. Asimismo, los derivados cuaternarios, incapaces de atravesar las membranas biológicas, sólo son activos cuando se inyectan en el espacio intracelular y, en este caso, la dependencia del bloqueo de la frecuencia de estimulación es máxima. Por el contrario, con los compuestos apolares el bloqueo se desarrolla independientemente de que los canales se encuentren o no abiertos. Todos estos datos indican que el sitio de fijación para anestésicos locales está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal y que la forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica. La fracción ionizada sólo puede acceder al sitio de fijación para anestésicos locales desde el interior de la célula, a través del poro axoplásmico del canal cuando éste se encuentra abierto (fig. 18-2). Si la frecuencia de estimulación incrementa, la probabilidad de que los canales de sodio se encuentren abiertos y, por lo tanto, expuestos al anestésico local, también incrementa. La mutación experimental de diversos residuos aminoácidos en la estructura molecular de canal de sodio ha permitido localizar aminoácidos imprescindibles para la fijación de anestésicos locales en el segmento S6 del dominio IV de la subunidad α de dicho canal. Los mismos residuos son también importantes para la fijación de otros bloqueantes de canales de sodio, como son los antiarrítmicos del grupo I y el antiepiléptico difenilhidantoína.

A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales no modifican el potencial de reposo, disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de

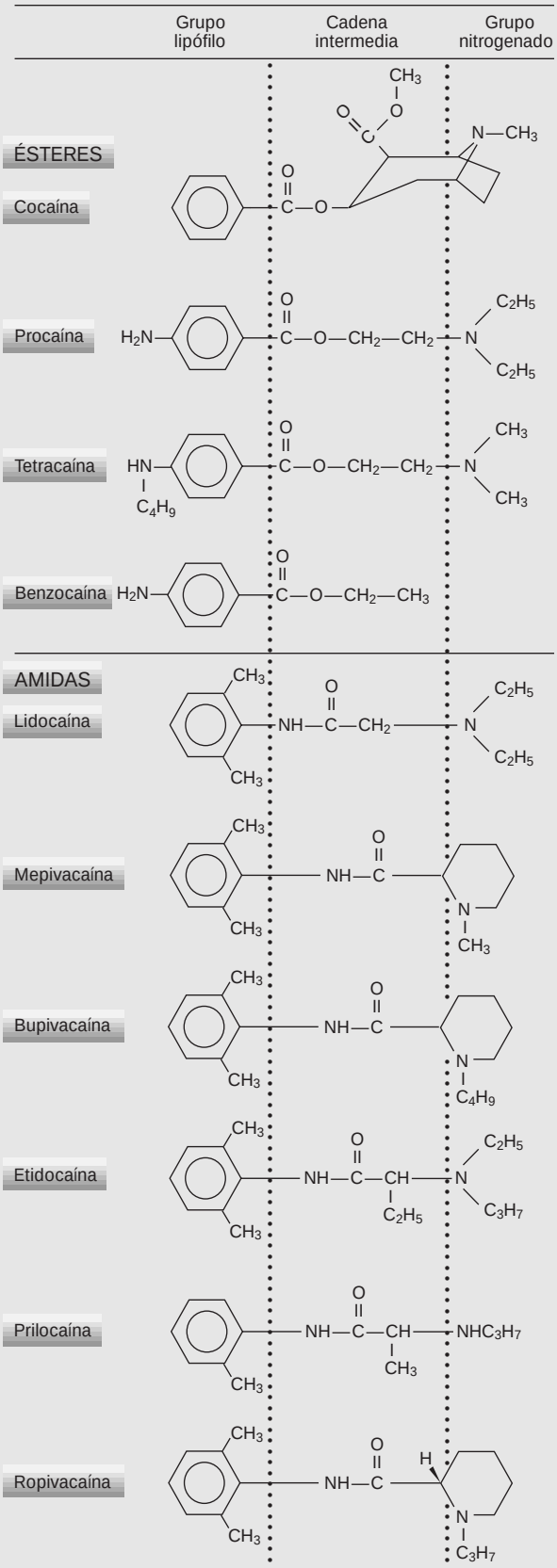


Fig. 18-1. Principales anestésicos locales de tipo éster y amida.

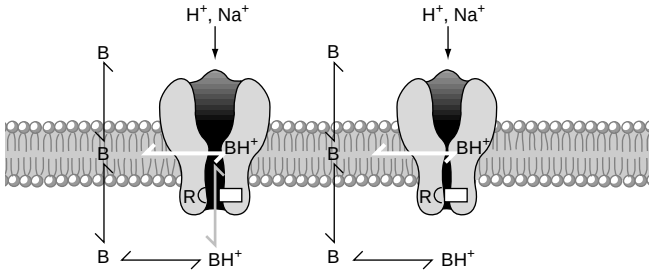


Fig. 18-2. Interacción de los anestésicos locales con el canal de sodio. Los compuestos polares (BH^+) para acceder al sitio activo en el interior del canal requieren que éste se encuentre abierto, mientras que los compuestos apolares (B) lo hacen directamente a través de la membrana.

conducción; al bloquear el canal en su forma inactiva, alargan el período refractario. Como consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración cae por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

Los anestésicos, a concentraciones superiores a las necesarias para bloquear específicamente los canales de sodio dependientes del voltaje, pueden interactuar de forma inespecífica con los fosfolípidos de la membrana de forma similar a los anestésicos generales, originando alteraciones conformacionales que interfieren en el funcionamiento de canales iónicos, llegando a reducir la permeabilidad del nervio para los iones Na^+ y K^+ en la fase de reposo. Este mecanismo es particularmente relevante para la benzocaína.

3. Acciones farmacológicas

La acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, es decir, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier punto de una neurona —soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora—, en cualquier centro o grupo neuronal —ganglios, núcleos y áreas— e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio.

3.1. Troncos y fibras nerviosas

En general son más sensibles a la anestesia las fibras de menor diámetro (tabla 18-1), por lo que las fibras C son las más sensibles y, de las fibras A, las primeras en bloquearse son las δ, y las últimas, las α. Sin embargo, debe existir un factor añadido ya que una proporción de fibras mielínicas A son más sensibles que las C, a pesar de su mayor diámetro. Probablemente, este fenómeno

Tabla 18-1. Clasificación de los nervios periféricos según el tamaño de las fibras y las propiedades fisiológicas[a]

Clase de fibra	Subclase	Mielina	Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/seg)	Localización	Función
A	α	+	6-22	70-120	Aferente y eferente de los músculos y las articulaciones	Motora y propiocepción
	β	+	5-12	30-70	Aferente de los músculos; tacto y presión	Tacto y presión
	γ	+	3-6	15-35	Eferente de o desde los husos musculares	Tono muscular
	δ	+	1-4	5-25	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto
B		+	< 3	3-15	Simpático preganglionar	Funciones vegetativas diversas
C	sC	—	0,3-1,3	0,7-1,3	Simpático posganglionar	Funciones vegetativas diversas
	dγC	—	0,4-1,2	0,1-2,0	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto

[a] De Bonica JJ. *Principles and practics of obstetric analgesia and anesthesia.* Filadelfia: FA Davis, 1967.

esté relacionado con la conducción saltatoria a través de los nódulos de Ranvier, donde se concentra la máxima densidad de canales de Na^+, de forma que las distancias internodales sean otro factor determinante de la sensibilidad de los nervios a los anestésicos locales. Por último, las fibras B poseen un factor de seguridad para la conducción muy importante.

Estas diferencias de sensibilidad son reales en exposiciones muy cortas —de unos pocos minutos— al anestésico local y sólo en estas situaciones se produce un bloqueo selectivo de fibras Aδ y C. Cuando la concentración del fármaco y el tiempo de exposición son suficientes para que su concentración se equilibre en el tejido, desaparece la selectividad. En general existe un orden de pérdida de la sensibilidad: dolor, temperatura, tacto y propiocepción. Las fibras motoras son muy resistentes al bloqueo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el bloqueo de los nervios periféricos importantes (p. ej., el plexo braquial), el bloqueo motor se desarrolla con frecuencia antes que el sensitivo, ya que, en los haces nerviosos, las fibras motoras se distribuyen por fuera de las sensitivas.

3.2. Sistema nervioso central

Cuando los anestésicos locales se administran directamente por vía intravenosa a dosis altas o cuando se absorben con rapidez desde localizaciones periféricas, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para afectar la fisiología de varios sistemas orgánicos, en particular el SNC y el sistema cardiocirculatorio.

En el SNC, la respuesta es compleja, con una mezcla de signos de depresión y de excitación secundaria a inhibición de vías inhibidoras. La acción estimulante se caracteriza por náuseas, vómitos, agitación psicomotriz, confusión, verborrea, temblores y convulsiones. La depresión generalizada del SNC origina coma, paro respiratorio y muerte. La acción de la cocaína en el SNC se explica en el capítulo 33.

3.3. Sistema cardiovascular

A las dosis comúnmente utilizadas para producir anestesia local o regional no afectan la función cardiovascular, pero tienen la potencialidad de actuar directa e indirectamente a todos los niveles: corazón, vasos y vías nerviosas reguladoras. A dosis terapéuticas pueden producir taquicardia e, incluso, aumento de la resistencia periférica por acción vasoconstrictora en algunos territorios. Pero dosis altas provocan vasodilatación arteriolar e hipotensión, tanto por acción directa sobre los vasos como por reducir la conducción adrenérgica vasoconstrictora, y alteraciones de la función cardíaca en forma de depresión de la conducción y de la contractilidad. En general se necesita mayor concentración de anestésico local para producir depresión cardiovascular que para originar actividad convulsiva. Se han descrito colapso cardiovascular y muerte por fibrilación ventricular con dosis pequeñas de bupivacaína. La embarazada es más susceptible a la acción cardiotóxica de estos fármacos. La ropivacaína, molécula con propiedades farmacocinéticas similares a las de la bupivacaína, carece de acción cardiotóxica.

En general, los anestésicos más potentes son también los más cardiotóxicos; la procaína y la lidocaína admiten dosis amplias, incluso intravenosas, antes de afectar el miocardio, mientras que la bupivacaína, la etidocaína y la ametocaína son relativamente más cardiotóxicas. En ello influye, además, la facilidad de absorción a partir de la zona infiltrada; aunque la etidocaína y la bupivacaína son equitóxicas por vía intravenosa, la bupivacaína es más tóxica por vía subcutánea porque difunde mejor y pasa en mayor cantidad a la circulación sistémica. Además, la acción vasodilatadora de estos anestésicos minimiza el

aumento de la duración de la anestesia que producen los vasoconstrictores.

La anestesia epidural y la anestesia espinal producen vasodilatación e hipotensión por bloqueo de la actividad simpática eferente, lo que en enfermos vasculares periféricos constituye un efecto terapéutico.

La cocaína se distingue del grupo por su acción vasoconstrictora, debido a su capacidad de bloquear la recaptación de tipo 1 en las terminaciones noradrenérgicas (v. caps. 15 y 16).

4. Características farmacocinéticas

En la tabla 18-2 se exponen las principales características relacionadas con la liposolubilidad, la potencia y el curso temporal de la anestesia de los principales productos. El aumento de liposolubilidad suele conferir mayor potencia. El aumento de la fijación a proteínas parece provocar mayor duración de la acción. La constante de disociación (pK_a) influye en la rapidez de la acción; por tratarse de bases, cuanto más se aproximen los pK_a al pH del medio orgánico, mayor será la proporción de forma no ionizada y más rápida su penetración a través de las membranas de los nervios. La cloroprocaína es, sin embargo, una excepción ya que, a pesar de su escasa liposolubilidad y su elevado pK_a (tabla 18-2), tiene un rápido comienzo de acción. Cuando hay infección local, la acidosis retrasa la difusión del anestésico local porque incrementa la fracción ionizada.

La duración de la acción señalada en la tabla 18-2 es, como se ve, muy variable para cada anestésico; depende de la concentración y la cantidad empleada, del tipo de bloqueo seleccionado, de la existencia o no de un agente vasoconstrictor asociado, de las propiedades vasodilatadoras del propio agente y del flujo sanguíneo local.

La absorción por vía gastrointestinal varía según el preparado. Es muy rápida y completa para la cocaína y mucho menor para la lidocaína. Por vía parenteral, la absorción varía de acuerdo con los factores antes indicados.

Todos pasan la barrera hematoencefálica. El metabolismo depende de la naturaleza química. Los ésteres son hidrolizados con rapidez por las esterasas del plasma (colinesterasas) y del hígado. Puesto que el LCR prácticamente no tiene colinesterasas, la recuperación de la anestesia intratecal depende de su absorción sanguínea. Los niveles plasmáticos de estos agentes pueden estar incrementados en pacientes con déficit de colinesterasas o con colinesterasa atípica. Las amidas son metabolizadas por el microsoma hepático, generalmente mediante un proceso de N-desalquilación seguida de hidrólisis. La eliminación de los anestésicos locales de tipo amida está disminuida en el recién nacido, en la enfermedad hepática y en la insuficiencia renal.

5. Reacciones adversas

La toxicidad afecta principalmente el SNC y es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada y de su rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad. La causa más frecuente de intoxicación es la inyección intravascular accidental.

La absorción sistémica de los anestésicos locales depende de: *a)* la dosis; *b)* el lugar de la inyección, particularmente en relación con la perfusión local; *c)* la inyección intravascular accidental; *d)* la rapidez de la inyección; *e)* la adición de vasoconstrictores, y *f)* las propiedades fisicoquímicas del anestésico, como liposolubilidad y fijación a proteínas tisulares. El metabolismo de los anestésicos locales de tipo amida está disminuido en pacientes con hepatopatías.

Dosis crecientes de anestésico local originan un patrón constante de sintomatología neurológica, cuya secuencia temporal es la siguiente: entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento y acufenos, inquietud y verborrea, di-

Tabla 18-2. Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

	Liposolubilidad	Potencia relativa	pK_a	Comienzo de acción	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción (min)
Potencia baja y duración corta						
Procaína	1	1	8,9	Lento	6	60-90
Cloroprocaína	1	1	9,1	Rápido	?	30-60
Potencia y duración intermedias						
Mepivacaína	2	2	7,6	Rápido	75	120-240
Prilocaína	2	2	7,7	Rápido	55	120-240
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido	65	90-200
Potencia alta y duración larga						
Ametocaína (tetracaína)	80	8	8,6	Lento	80	180-600
Bupivacaína	30	8	8,1	Intermedio	95	180-600
Etidocaína	140	6	7,7	Rápido	95	180-600
Ropivacaína	3	8	8,0	Intermedio	94	180-600

Tabla 18-3. Características de la anestesia tópica

Anestésico	Concentración eficaz y preparado (%)	Aplicación clínica	Anestesia	
			Comienzo (min)	Duración (min)
Benzocaína	Pomada 20	Piel, mucosas	Lento	Prolongada
	Aerosol 20			
Cocaína	Solución 4	Oído, ojo	5-10	30
	Solución 10	Garganta	2,5	60
Dibucaína	Pomada 0,25-1	Piel		
	Solución 0,25	Oído		
	Supositorios 2,5	Recto		
Lidocaína	Solución 2-4	Orofaringe, árbol traqueobronquial, fosas nasales	5	15-30
	Gel 2	Uretra	5	15-30
	Pomada 2,5-5	Piel, mucosas, recto	5	15-30
	Aerosol 10	Faringe, laringe, árbol traqueobronquial, encías	5	15-30
Tetracaína	Solución 0,25-1	Ojo, oído, garganta	5-10	60
	Crema 0,5-1	Piel, mucosas, recto		

ficultad para pronunciar palabras, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. Finalmente, puede sobrevivir una depresión generalizada del SNC con coma, paro respiratorio y muerte. Los signos de excitación deben tratarse con tiopental (50 mg IV) o diazepam (5-10 mg IV) debiendo asistir la respiración en todo caso.

Los accidentes cardiovasculares pueden afectar la presión arterial o, directamente el corazón. La hipotensión pura requiere reposición intensa de líquidos e infusión de α-adrenérgicos. El corazón, como tal, es mucho más resistente a la acción depresora directa que el SNC, pero puede resultar comprometido por la hipotensión y la hipoxia. La bupivacaína es más cardiotóxica que la lidocaína porque se disocia muy lentamente del canal de sodio en diástole. Es 70 veces más potente que la lidocaína bloqueando la conducción cardíaca. Los estudios realizados hasta ahora sugieren que la ropivacaína, a dosis equimolares, carece de acción cardiotóxica. Si hay alteración de la contractilidad del miocardio se aplicarán agentes β-adrenérgicos (dopamina y dobutamina). La asistolia exige la utilización de medidas de reanimación.

Reacciones más infrecuentes son las reacciones alérgicas, más comunes con los preparados de tipo éster, que pueden tener localización dérmica o ser de carácter asmático a anafiláctico; exigen el tratamiento sintomático correspondiente. Pueden producir irritación local, siendó el músculo el más sensible. La prilocaína produce metahemoglobina. La acción tóxica de la cocaína se explica en el capítulo 33.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan principalmente para: *a)* suprimir de manera localizada y restringida la sensibilidad dolorosa, transmitida por fibras aferentes somáticas o vegetativas y *b)* reducir la actividad eferente simpática vasoconstrictora, bien para incrementar el flujo sanguíneo en un determinado territorio, bien para reducir un factor que, en ocasiones, potencia la acción nociceptiva de una agresión algógena. Por ello, la administración es eminentemente regional, pudiendo seguir las siguientes modalidades: superficial (piel y mucosas), infiltración extravascular o intravascular, bloqueo de nervios y troncos periféricos, y bloqueo central de localización epidural, caudal o espinal.

a) En la *anestesia superficial* de piel y mucosas se emplean soluciones acuosas de las sales de tetracaína, lidocaína y cocaína; la benzocaína se utiliza en forma de polvo. Por su capacidad de penetrar en piel y mucosas, actúan sobre las terminaciones nerviosas sensitivas y pueden llegar a absorberse de forma sistémica. Las concentraciones, los tipos de preparado, las aplicaciones y duración de la anestesia se resumen en la tabla 18-3.

b) En la *infiltración,* que puede ser extravascular e intravenosa, el anestésico difunde y afecta las terminaciones nerviosas. En la modalidad extravascular es frecuente asociar adrenalina al 1: 200.000 para prolongar la duración de la acción; pero la adrenalina está contraindicada en la infiltración de manos, pies y dedos para evitar la isquemia, así como con enfermedad coronaria o cuando hay dificultades de irrigación sanguínea en el área afectada. Las dosis y la duración de la anestesia se recogen en la tabla 18-4. La infiltración intravascular se realiza en un miembro cuyo retorno venoso es previamente ocluido por un torniquete.

c) El *bloqueo de nervios y troncos nerviosos* puede afectar un solo nervio de tamaño diverso, dos nervios o más (incluidos plexos). En la tabla 18-4 se indican las dosis; los anestésicos suelen administrarse con soluciones de adrenalina.

Tabla 18-4. Uso de anestésicos locales en las diversas técnicas de anestesia regional[a]

	Infiltración			Bloqueos de nervios			Bloqueo epidural			Anestesia espinal		
Anestésico	Concentración (%)	Dosis máxima[b] (mg)	Duración[b] (min)	Concentración (%)	Dosis máxima[b] (mg)	Duración[b] (min)	Concentración (%)	Dosis máxima[b] (mg)	Duración[b] (min)	Concentración[c] (%)	Dosis máxima[b] (mg)	Duración[b] (min)
Procaína	1-2	1.000	30-90									
Cloroprocaína							2-3	150-900	30-90			
Lidocaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	120-240	1-2	150-500	60-120	5	15-100	60-90
Mepivacaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	180-300	1-2	150-500	60-150	2-4	40-80	90-120
Prilocaína	0,5-1	900	120-360	1-2	900	180-300	1-3	150-600	60-150	5-6		120-180
Bupivacaína	0,25-0,5	225	180-240	0,25-0,5	225	360-720	0,25-0,75	37,5-225	120-240	0,5-0,75	15-20	150-240
Tetracaína				0,25-0,5	200	300-600				1	5-20	150-240
Etidocaína	0,5-1,0	300	180-240	0,5-1	300	360-720	1-1,5	150-300	120-240			
Ropivacaína				0,5-0,75	250	360-720	0,5-1	40-200	90-180[d]			

[a] Adaptado de Concepción M, Covino BG, 1984, y García Álvarez, et al. 1991.
[b] Con adrenalina al 1:200.000.
[c] Solución hiperbárica.
[d] La adrenalina no prolonga el efecto.

d) La *anestesia epidural y la anestesia espinal* consisten en la introducción de la solución, respectivamente, en el espacio epidural y en el espacio subaracnoideo del canal raquídeo, a nivel torácico, lumbar o caudal, con el fin de conseguir analgesia en una serie de dermatomas (fig. 18-3). La técnica, muy empleada ya con los anestésicos locales, ha sido popularizada más todavía con los analgésicos opioides (v. cap. 24). En la figura 18-3 se aprecian la distribución y el movimiento de la solución introducida en el espacio epidural, que llega a bañar las raíces que salen por los agujeros de conjunción, pasa al espacio subaracnoideo y entra en contacto con estructuras de la médula espinal. En la tabla 18-4 se indican las características de la anestesia. A pesar de su acción eminentemente local, el anestésico local puede difundir hacia arriba o pasar a la circulación sistémica y afectar estructuras nerviosas superiores. En la inyección espinal se emplean a veces soluciones hiperbáricas obtenidas con glucosa, para asegurar la permanencia de la solución al nivel que se pretende. En la inyección epidural es frecuente añadir adrenalina al 1: 200.000.

El bloqueo espinal comprende también el bloqueo de fibras simpáticas preganglionares, lo que produce con frecuencia hipotensión que puede ser de gran intensidad (v. 3). Una complicación rara puede ser la parada respiratoria, más por perturbación del riego del centro respiratorio que por afectación de los frénicos.

El descubrimiento de mecanismos opioides en los sistemas aferentes específicos de la sensibilidad dolorosa, particularmente en las astas posteriores (v. cap. 24), promovió el desarrollo de la aplicación epidural y espinal de fármacos opioides, también con la finalidad de conseguir una insensibilidad dolorosa restringida a determinadas zonas. En la tabla 18-5 se resumen las similitudes y diferencias que existen entre ambos grupos de fármacos, tanto en lo que se refiere a su acción anestésica como a sus efectos principales.

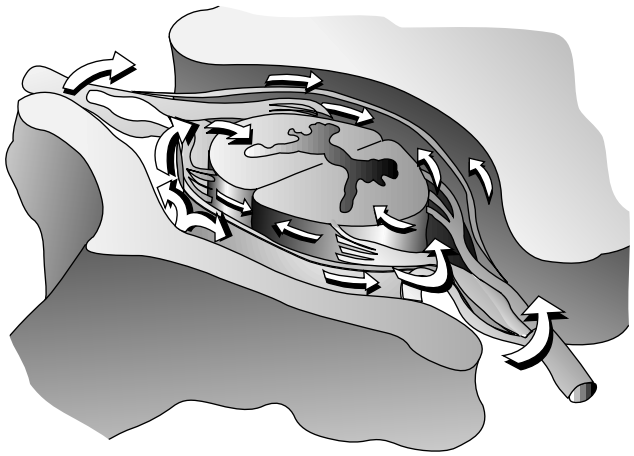


Fig. 18-3. Esquema de una sección transversal de la médula espinal y del espacio epidural. La propagación de la solución de anestésico o de opioide en el espacio epidural sigue la dirección de las flechas. (De Cousins y Bridenbaugh, con autorización.)

BIBLIOGRAFÍA

Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanism of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72: 711-734.

Caterall WA. Common modes of drug action on Na^+ channels: local anesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 57-65.

Concepcion M, Covino BG. Rational use of local anesthetics. *Drugs* 1984; 27: 256-270.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain.* Filadelfia: JP Lippincot, 1984.

De Jong RH. Local anesthetic pharmacology. En: Brown DL, ed. *Regional Anesthesia and Analgesia.* Filadelfia: WB Saunders, 1996; 124-142.

García Álvarez J, Arilla Montanuy MC, Zueras Batista R, et al. Elección del anestésico local en anestesia espinal y en clínica del dolor. *Dolor* 1991; 6: 20-27.

Markhan A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anesthesia. *Drugs* 1996; 52: 429-449.

Mulroy MF, ed. *Regional Anesthesia. Illustrated Procedural Guide.* Nueva York: Little, Brown, 1996.

Tabla 18-5. Principales diferencias en la acción de los anestésicos locales y de los fármacos opiáceos a nivel espinal

	Anestésicos locales	Opioides
Acción bloqueante		
Sitio de acción	Raíces nerviosas y tractos largos de la médula espinal	Sustancia gelatinosa y otras láminas del asta posterior
Tipo de bloqueo	Bloquea la conducción nerviosa en la membrana axónica	Inhibición a nivel postsináptico y presináptico
Modalidades bloqueadas	Fibras nociceptivas y simpáticas; a menudo, pérdida de otras sensaciones y de la función motora	Bloqueo selectivo de la conducción nociceptiva
Eficacia antiálgica		
Dolor quirúrgico	Es posible la supresión completa	Alivio parcial
Dolor de parto	Supresión completa	Supresión parcial
Dolor postoperatorio		
Primeras 24 horas	Supresión completa	Supresión parcial (dosis altas)
Pasadas las 24 horas	Supresión completa	Supresión buena (dosis bajas)
Dolor crónico	Generalmente impracticable	Buena supresión
Otros efectos		
Cardiovasculares	Bloqueo bajo: bloqueo simpático e hipotensión postural	Pequeños cambios en la frecuencia cardíaca Por lo general no hay hipotensión postural Persiste la respuesta vasoconstrictora
	Bloqueo alto: bloqueo simpático e hipotensión postural. Bloqueo de respuesta cardioaceleradora	
Respiratorios	No se modifica, a menos que haya colapso cardiovascular	Depresión inicial (1-2 horas) por absorción sistémica Depresión tardía (6-24 horas) por migración al cerebro a lo largo del LCR
Sistema nervioso central		
Sedación	Ninguna o ligera	Puede ser intensa
Convulsiones	Por sobredosificación o absorción masiva	No aparecen
Náuseas o vómitos	Sí, baja incidencia	Sí
Retención urinaria	Sí	Sí
Prurito	No	Sí
Otras alteraciones	No se aprecian	A altas dosis: confusión, amnesia o catalepsia

Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na channels by local anesthetics. *Science* 1994; 265: 1724-1728.

Savaresse JJ, Covino BG. Farmacología básica y clínica de los fármacos anestésicos locales. En: Miller RD, ed. *Anesthesia,* vol 2. Barcelona: Doyma, 1988.

Yaksh TL. Pharmacology and physiology of spinal analgesia. *ISI Atlas of Science* 1987; 1: 173-176.

19

Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña

A. Pazos

En los anteriores capítulos se han analizado los métodos de que se dispone para imitar, modificar o controlar con fármacos el gran sistema de la comunicación nerviosa periférica, tanto en su vertiente vegetativa como somática. De este modo es posible influir poderosamente sobre numerosas estructuras que poseen los receptores específicos de los correspondientes ligandos endógenos que actúan como neurotransmisores.

Pero el organismo dispone de muchas otras moléculas que se sintetizan en células tanto nerviosas como no nerviosas y que ejercen su influencia sobre otras células, próximas o distantes, por mecanismos no estrictamente neurogénicos. Muchas de estas moléculas influyen, a través de sus correspondientes receptores, sobre un ambiente cercano y restringido al lugar en que son sintetizadas y liberadas. Así pues, son moléculas que comunican información o que regulan funciones localmente; de ahí que se suelan denominar **mediadores** celulares. Su función fisiológica es con frecuencia oscura y nuestro mayor conocimiento sobre ellos deriva en general del hecho de que su concentración aumenta notablemente en el curso de procesos patológicos. Por esto actuamos a menudo con los mediadores como sustancias que deben ser contrarrestadas inhibiendo su síntesis o bloqueando la interacción con sus correspondientes receptores, pero también estamos empezando a utilizar sus acciones favorables.

La ubicuidad de los mediadores es grande y ampliamente extendida por el organismo. Su naturaleza química es diversa y no siempre se halla bien identificada. En ocasiones, pueden encontrarse juntos y ser producidos y liberados conjuntamente, originando en los órganos sobre los que actúan respuestas complejas. Su liberación puede ser estable, pero a veces es explosiva. A medida que aumenta la capacidad de análisis e identificación química, aumentan también el número de mediadores y se conocen mejor los procesos fisiológicos y patológicos en los que actúan. A este grupo de mediadores pertenecen, entre otros, los siguientes: **histamina; 5-hidroxitriptamina** o serotonina; **prostanoides,** que comprenden las **prostaglandinas,** los **tromboxanos** y los **leucotrienos;** polipéptidos como **angiotensina** y ciertas **cininas;** pueden ser también incluidas las **linfocinas,** cuyo papel en la inmunidad celular o diferida cada vez se conoce mejor y otros elementos, como el **factor activador de plaquetas,** el **óxido nítrico,** etc.

I. FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA Y DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

A. HISTAMINA

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La histamina es una amina sintetizada en 1907, que posteriormente fue aislada en los tejidos. Está compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamino (fig. 19-1). Se encuentra almacenada principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo y en las células basófilas de la sangre.

Estas células son eminentemente secretoras y constituyen un sistema que responde a una gran variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares. En los mastocitos se encuentran, además de la histamina, heparina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, proteasas neutras y glucosidasas, pero ciertos estímulos además son capaces de generar de forma inmediata mediadores del tipo de los prostanoides y el factor activante plaquetario.

En condiciones normales, toda la histamina de los mastocitos se encuentra almacenada en 500-1.000 gránulos secretores por célula. Los gránulos contienen una matriz de heparina y de diversas proteínas. La histamina, junto con varias hidrolasas, se halla asociada débilmente en su mayor parte a la matriz por enlaces iónicos, pero una pequeña parte puede estar en forma libre.

Fuera de estos grupos celulares se encuentra una pequeña fracción de histamina. El ejemplo más significativo es el del cerebro, donde la histamina se encuentra irregularmente distribuida por diversos grupos neuronales, en particular en el hipotálamo posterior, desde donde proyectan terminaciones a la corteza cerebral y a otros territorios; se tiende a considerarla un neurotransmisor central (v. cap. 24).

Es sintetizada intracelularmente a partir del aminoácido L-histidina, mediante la L-histidina-descarboxilasa, enzima que tiene mayor afinidad por la L-histidina que la L-dopa-descarboxilasa (v. cap. 15), aunque ésta también puede sintetizar histamina. La velocidad de síntesis en ciertos tejidos aumenta en función de la velocidad con que es liberada y utilizada (p. ej., en el estómago cuando está en fase secretora o en el tejido cicatrizal). La histidina-descarboxilasa es inhibida por la **α-metilhistidina** (recuérdese la acción de la α-metildopa en relación con la dopa-descarboxilasa) y la **brocresina.** Pero su acción inhibidora sólo se consigue a dosis tóxicas para el organismo.

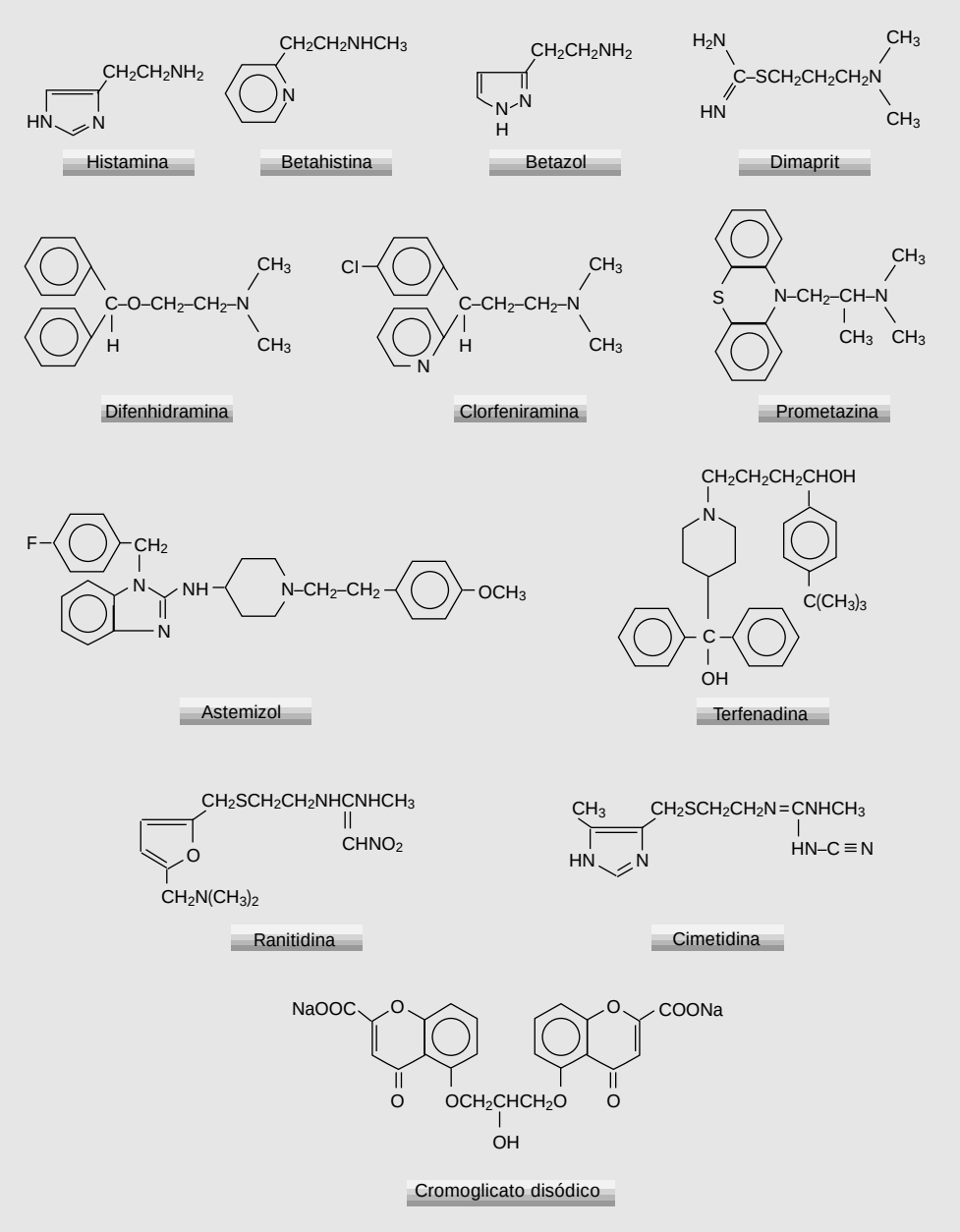


Fig. 19-1. Estructura de la histamina, de algunos fármacos agonistas y antagonistas H_1 y H_2, y del cromoglicato.

La histamina es metabolizada por dos vías:

a) Metilación: actúa la histamina-N-metiltransferasa; va seguida de la monoaminooxidación para formar el ácido metilimidazolacético.

b) Desaminación: actúa una diaminooxidasa o histaminasa; va seguida de conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolacético.

El organismo metaboliza la histamina liberada o la exógena a gran velocidad. Aunque diversas sustancias pueden inhibir estos procesos metabólicos, no se ha demostrado que de ello derive una utilidad especial.

2. Mecanismos de liberación

Para que la histamina pueda ser liberada, debe cruzar la membrana granular y la celular. La liberación puede ser *citotóxica,* en cuyo caso la histamina saldrá cuando ambas membranas se rompan; pero si la liberación es de carácter secretor o *exocitótico,* habrá una fusión previa de las dos membranas, de manera que el contenido granular saldrá sin que la célula sufra deterioro alguno. La histamina es liberada en el curso de procesos fisiológicos, como la secreción de jugo gástrico, pero se conoce mucho mejor su participación en procesos patológicos en los que la histamina es liberada de forma más o menos explosiva, como sucede en las reacciones inflamatorias y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En estos casos, con frecuencia la histamina es uno más de los mediadores que son liberados simultáneamente.

Tabla 19-1. Sustancias liberadoras de histamina

Agentes sensibilizantes: antígenos cuya actividad depende del receptor para IgE
Agentes citotóxicos
Enzimas proteolíticas: tripsina y fosfolipasa A_2
Agentes tensioactivos
Moléculas grandes
Polisacáridos (dextrano)
Lectinas: concanovalina A y fitohemaglutininas
Anafilotoxinas: fragmentos peptídicos derivados de componentes del complemento, C3a y C5a
Compuestos polibásicos: compuesto 48/80, polipéptidos (polimixina B, protamina, bradicinina, sustancia P, etc.)
Compuestos oligobásicos: fármacos diversos (curare, morfina, etc.)
Calcio y sustancias ionóforas de calcio

Son múltiples los agentes físicos y químicos que provocan la liberación de histamina. Entre los primeros se encuentran el calor, las radiaciones, el frío, los traumatismos. Los segundos, cuyo número y variedad son extraordinarios (tabla 19-1), han de encontrar en la membrana moléculas receptoras, con las que interactúen; dependiendo del tipo de interacción, se desencadenarán secuencias de pasos diferentes que terminarán invariablemente por elevar la concentración intracelular de Ca^{2+}, que es el mensajero común necesario para provocar el fenómeno de la exocitosis. Mediante diferentes mecanismos, los agentes liberadores provocan la liberación de histamina con una cinética diferente, pudiendo originarse fenómenos de sumación o potenciación entre dos o más liberadores.

Los diversos agentes que canalizan el Ca^{2+} hacia el proceso de liberación de histamina en el mastocito lo hacen por dos mecanismos fundamentales: *a)* facilitando su penetración desde el espacio extracelular y *b)* promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares. En el primer caso, la concentración de Ca^{2+} extracelular es determinante de la intensidad de la respuesta liberadora y el papel del agente liberador consiste en modificar la membrana para hacerla permeable al ion. Este mecanismo participa en la liberación inducida por antígenos o por las fracciones del complemento. En el segundo caso, la liberación se realiza con independencia del calcio extracelular y es el mecanismo utilizado por secretagogos, como el compuesto 48/80 y otras sustancias polibásicas. Por su amplia repercusión patológica conviene analizar el mecanismo de liberación de histamina provocada en *mastocitos* y *basófilos* en el curso de la respuesta inmunitaria inmediata (fig. 19-2). El antígeno interactúa con las IgE situadas sobre sus receptores específicos de membrana del tipo Fc, una vez que el mastocito se ha sensibilizado. Existen dos sitios de unión de antígeno por cada IgE. La interacción con el antígeno desencadena un complejo proceso que implica no sólo a la histamina almacenada sino a otros mediadores, algunos de los cuales se forman en el curso mismo de la cadena de activación.

La unión de receptores IgE de membrana genera la activación de diversas enzimas, entre ellas proteasas y fosfolípido-metiltransferasas. La metilación sucesiva de fosfolípidos implica la transferencia de grupos metilo desde la S-adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina, hasta formar la fosfatidilcolina. La modificación fisicoquímica de la membrana provocada por el enriquecimiento en fosfatidilcolina puede ser uno de los agentes que ocasionen la apertura de canales de Ca^{2+}. Además, en este proceso se produce hidrólisis del fosfatidilinositol por fosfolipasa C, originándose diacilglicerol y ácido fosfatídico y, por lo tanto, entrada o movilización de Ca^{2+}. La entrada de Ca^{2+} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis; se desconoce la naturaleza de los mecanismos implicados, pero es posible que actúe regulando procesos de fosforilación proteica que determinen la movilización de los gránulos y la modificación de su membrana hasta conseguir la ulterior apertura y expulsión de su contenido. La proteín-cinasa C parece que está implicada en dichos procesos. El Ca^{2+}, al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A_2, que hidroliza la fosfatidilcolina, originando ácido araquidónico y sus correspondientes prostanoides (v. cap. 20).

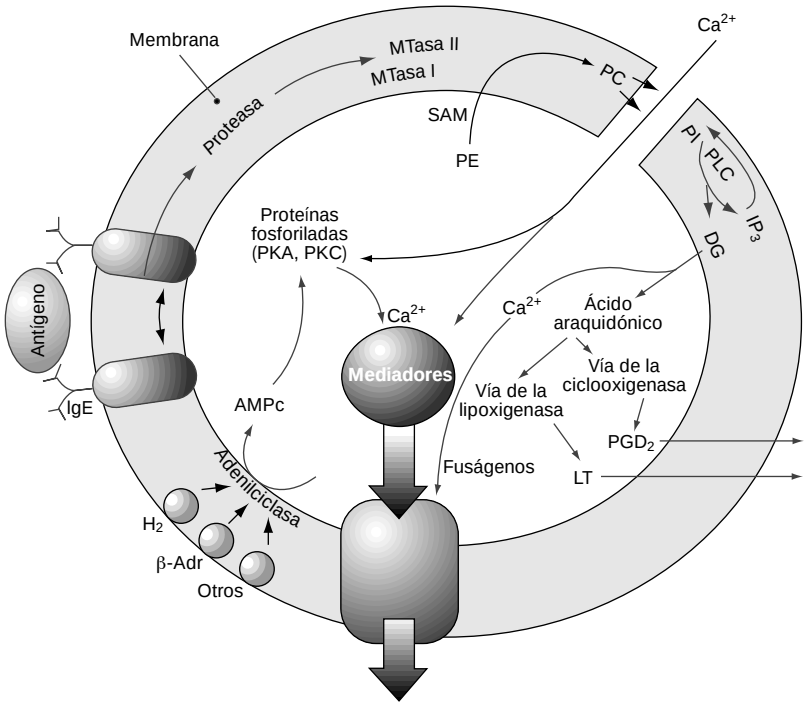


Fig. 19-2. Mecanismos de liberación de mediadores (histamina) y de producción de eicosanoides como consecuencia de la interacción antígeno-anticuerpo en una célula basófila. DG: diacilglicerol; IP_3: inositol-1,4,5-trifosfato; LT: leucotrienos; MTasa: metiltransferasa; PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PI: fosfatidilinositol; PLC: fosfolipasa C; SAM: S-adenosilmetionina.

Desde el punto de vista de regulación, es bien conocido que diversas señales inductoras de AMPc son capaces de inhibir la secreción de histamina y que el aumento de AMPc por inhibidores de la fosfodiesterasa (tipo teofilina) inhibe la metilación de fosfolípidos. Pero, además, el estímulo antigénico puede provocar un incremento de AMPc con la correspondiente activación de la proteín-cinasa A: la fosforilación de unas u otras proteínas influirá de manera diferente en el proceso de liberación. Por lo tanto, el AMPc desempeña un papel modulador complejo en la liberación de histamina, variable según el tipo de estímulo y según la convergencia temporal con otros factores que intervienen en el proceso de la secreción.

3. Receptores histamínicos y mecanismos de acción

La histamina produce una variedad enorme de acciones en distintas células y órganos. Al igual que ha ocurrido con otros ligandos endógenos, la aparición de sustancias análogas de la histamina que mostraban preferencia por unos u otros efectos ha permitido reconocer la existencia de tres tipos fundamentales de receptores histamínicos (H_1, H_2 y H_3). Los tipos H_1 y H_2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, mientras que el H_3 al parecer tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores.

Los receptores H_1 se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Los receptores H_2 se hallan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, en células miocárdicas y del nodo sinusal, en diversos leucocitos y en los propios mastocitos y células basófilas, donde se comportan como autorreceptores. Las densidades de receptores H_3 son, en general, bajas, aunque se ha podido detectar la existencia de este tipo en diversos tejidos, entre ellos pulmón, estómago, intestino y páncreas. En el SNC hay receptores de los tres tipos. El receptor H_3 tiene en el SNC una localización presináptica, actuando como autorreceptor.

La activación de los receptores histamínicos origina cambios moleculares dependientes de proteína G (cap. 3). Por lo tanto, su patrón estructural se corresponde con el de siete dominios transmembrana (fig. 19-3). La estimulación de receptores H_1 produce liberación de Ca^{2+} mediada por la activación del metabolismo de los fosfoinosítidos (v. cap. 3). Las consecuencias de esta liberación de Ca^{2+} dependerán del sistema en que dichos receptores se encuentren. Así, en los territorios de músculo liso, la liberación de Ca^{2+} genera la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina calmodulinadependiente. En el endotelio vascular, la activación de receptores H_1 origina, junto al incremento intracelular de calcio, la producción local de óxido nítrico que activa la guanililciclasa con posterior formación de GMPc. En las vías aéreas y en tejido cardíaco, la activación de H_1 incrementa la producción de GMPc. La estimulación de receptores H_2 está íntimamente relacionada con la activación de la adenililciclasa y la formación de AMPc. En función del papel que desempeñe el AMPc en los diversos tejidos se produce la activación de las proteín-cinasas AMPc-dependientes. El mecanismo de transducción que media las respuestas ligadas al receptor H_3 también está asociado a actividad de proteínas G, pero no se conoce con detalle todavía. Se han propuesto, entre otros, como posibles mecanismos la

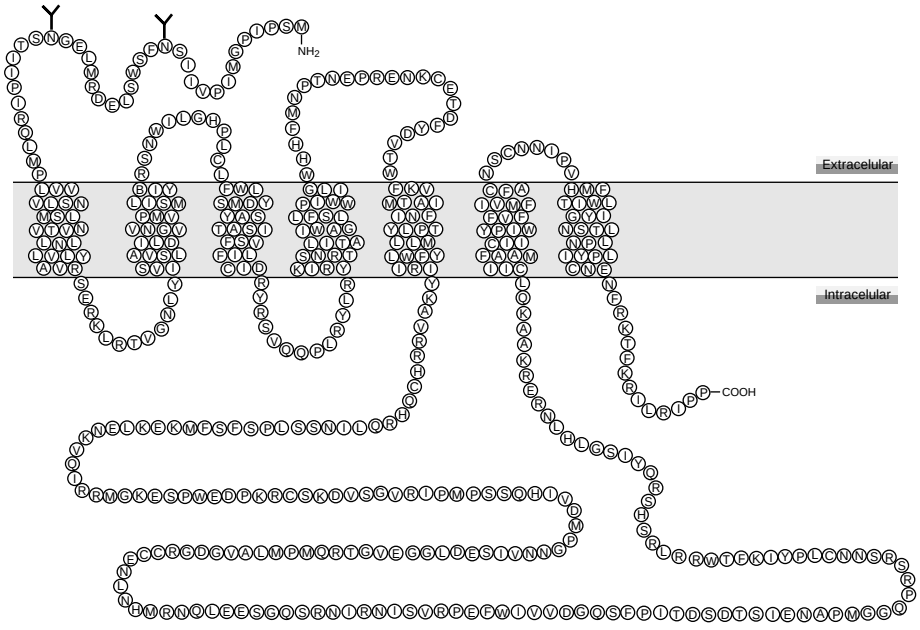


Fig. 19-3. Modelo estructural del receptor histamínico H_1. E: extracelular; I: intracelular; M: membrana. (De Leurs et al., 1995.)

modulación negativa de canales de Ca^{2+} de tipo N o la inhibición de la actividad de fosfolipasa C.

4. Efectos farmacológicos

4.1. Aparato cardiovascular

Varían según la especie animal considerada. En la especie humana predomina la acción dilatadora de los vasos más pequeños: arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares; esta acción es sobre todo H_1 y parcialmente H_2. Como consecuencia, disminuyen la resistencia periférica y la presión arterial. También se dilatan las vénulas poscapilares, pero este efecto es más bien pasivo, secundario al aumento de flujo provocado por la dilatación de la porción arteriolar y a la constricción de las venas mayores.

Provoca la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, con formación de edema. Este efecto es consecuencia de dos acciones: el efecto sobre la presión capilar, antes comentado, y la acción directa de la histamina sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares, a las que encoge de manera que se separen unas de otras y aumenten los espacios intercelulares; así, se incrementa la permeabilidad vascular al quedar sola la membrana basal en amplias superficies y se facilita el paso de leucocitos circulantes. Este efecto es preferentemente H_1.

La hipotensión produce taquicardia refleja, pero la histamina aumenta directamente la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (efecto H_2), y reduce la conducción AV (efecto H_1).

En aplicación intradérmica produce la *triple respuesta: a)* mancha central inicialmente roja y después azul, por la acción directa vascular; *b)* enrojecimiento progresivo periférico por vasodilatación arteriolar debido a un reflejo axónico, y *c)* blanqueamiento de la zona central con hinchazón por el edema.

En diversos territorios puede producir fenómenos de vasodilatación (vasos cerebrales, músculo esquelético, coronarias, mesentéricos y renales) o de vasoconstricción (hígado y bazo) o mixtos (pulmonares).

4.2. Músculo liso no vascular

En el árbol bronquial existen receptores H_1, cuya activación provoca broncoconstricción, pero su participación en la enfermedad broncospástica es muy variada, de ahí el nulo o mínimo efecto broncodilatador que consiguen los antihistamínicos H_1. Si la luz bronquial es ya pequeña por acción de otros factores broncoconstrictores, el aumento o la disminución de la actividad H_1 puede tener mayor repercusión; por esta razón, los enfermos asmáticos son muy sensibles a la acción de la histamina. Aumenta la contracción de la fibra lisa intestinal. En el útero y la vejiga humanos, su acción es prácticamente nula.

4.3. Glándulas

Destaca la gran sensibilidad de las células de la mucosa gástrica, que responden a la acción de la histamina con aumento de la secreción de pepsina y ácido clorhídrico. Esta acción es H_2 e independiente de la que producen la gastrina o la actividad parasimpática; sin embargo, los tres estímulos actúan en forma sinérgica porque el bloqueo específico de la acción de la histamina con antagonistas H_2 reduce notablemente la capacidad activadora de los otros dos factores. Parece que los receptores H_2 están situados en células del sistema inmunitario localizadas en la lámina propia, justo debajo de las células parietales. A dosis altas puede estimular la secreción de otras glándulas, como la *médula suprarrenal.*

4.4. Terminaciones nerviosas sensitivas

Mediante receptores H_1, la histamina estimula intensamente terminaciones sensoriales provocando sensaciones de picor y de dolor. Este efecto se aprecia de modo preferente en las reacciones de urticaria y de picaduras de insectos, pero la histamina puede ser uno de los mediadores químicos naturales que participan en la respuesta dolorosa a estímulos lesivos tisulares. En la descripción de la triple respuesta se ha expuesto la capacidad de la histamina para iniciar reflejos axónicos.

4.5. Respuesta general

Cuando la histamina se inyecta en la circulación general, produce síntomas cuya intensidad depende de la dosis. Destacan el enrojecimiento de la piel, la taquicardia, la cefalea pulsátil y la hipotensión. Cuando la histamina es liberada localmente, en el curso de una reacción inmunitaria, producirá síntomas que dependerán de la localización, entre los que destacan el edema, el prurito y la urticaria, o la broncoconstricción, pero debe recordarse que en estos casos, así como en las reacciones inmunitarias generalizadas, la histamina es sólo uno más de los mediadores liberados. En las reacciones inmunitarias generalizadas, los efectos de la histamina y demás mediadores contribuyen a la sintomatología del shock anafiláctico.

5. Significado fisiopatológico de la histamina

Es evidente su papel en la respuesta inmunitaria y también en la inflamación, pero no se conoce bien la función que pueda cumplir en el funcionamiento normal de los tejidos. Parece clara su participación en los mecanismos fisiológicos que regulan la secreción de ácido clorhídrico en el jugo gástrico; es posible también que desempeñe algún papel en la regulación circulatoria local, tanto en tejidos periféricos como en la circulación cerebral y en los procesos de cicatrización y reparación tisular. El estudio de su función en el SNC ha despertado gran interés, una vez comprobada su presencia y amplia distribución en el encéfalo, pero no se conoce todavía con detalle su participación en actividades cerebrales concretas.

6. Posibilidades de intervención farmacológica en la actividad histamínica

Aunque se han desarrollado varios agonistas, selectivos en mayor o menor grado por los receptores histamínicos, el interés terapéutico fundamental se centra en el uso de antagonistas de dichos receptores, ya sean del tipo H_1, con especial relevancia en el tratamiento de ciertos procesos alérgicos, o del tipo H_2, con una importante capacidad terapéutica en la úlcera digestiva (v. I, B y I, C). Los antagonistas de receptores H_3 **(tioperamida),** de desarrollo muy reciente, no poseen aún un perfil terapéutico definido.

7. Fármacos agonistas histamínicos

Se han desarrollado varios agonistas histamínicos con actividad preferente por uno u otro tipo de receptor. Son agonistas H_1: **2-metilhistamina, betahistina, 2-(2-piridil)- etilamina** y **2-(2- tiazolil)-etilamina.** Son agonistas H_2: **4-(5)-metilhistamina, impromidina, dimaprit** y **betazol,** pero éste tiene también cierta actividad H_1. La **(R) α-metilhistamina** y el **imetit** son agonistas de los receptores H_3.

7.1. Aplicaciones clínicas

En la práctica, sólo se emplean en la *prueba de la secreción gástrica.* Ésta sirve para valorar la capacidad de la mucosa para segregar jugo gástrico ácido; si no hay respuesta, se establece el diagnóstico de aclorhidria. El fosfato de histamina es inyectado por vía subcutánea a la dosis de 0,01-0,03 mg/kg. Para evitar los efectos H_1 que son molestos, la histamina se ha sustituido por el betazol, cuyas acciones preferentes son H_2, a la dosis de 0,5 mg/kg SC o IM, o por la pentagastrina. Otros agentes H_2 se encuentran en fase de estudio. En el caso de los agonistas H_3 se ha propuesto su posible utilidad en el tratamiento del asma, pero su eficacia real en clínica está pendiente de demostración.

B. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son sustancias que antagonizan los efectos H_1 de la histamina por inhibir competitivamente dichos receptores; sin embargo su acción no es del todo selectiva porque inhiben también con frecuencia receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotonérgicos y otros, y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencias adversas.

**Tabla 19-2. Fármacos antihistamínicos H_1*

Grupo químico	Productos y dosis diarias (adultos)	
Etanolaminas (X = 0)	Bromodifenhidramina: 25 mg,	3-4/día
	Carbinoxamina: 4-8 mg,	3-4/día
	Clemastina: 1 mg,	2/día
	Difenhidramina: 25-50 mg,	3-4/día
	Dimenhidrinato: 50-100 mg,	3/día
Etilendiaminas (X = N)	Antazolina: 25-75 mg,	3-4/día
	Clemizol: 20-40 mg,	2-4/día
	Mepiramina: 50-100 mg,	3/día
	Oxatomida: 30 mg,	2/día
	Tenelidina: 100-150 mg/día	
	Tripelenamina: 25-50 mg,	3-4/día
Alquilaminas (X = C)	Bromfeniramina: 4-8 mg,	3-4/día
	Clorfeniramina: 4 mg,	3-4/día
	Dexclorfeniramina: 2 mg,	3-4/día
	Dimetindeno: tópico	
	Doxilamina: 25 mg,	4/día
	Feniramina: 20-40 mg,	3/día
	Tripolidina; 2,5-5 mg,	3/día
Piperazinas	*Cetirizina:* 10 mg/día	
	Clorciclizina: 100-200 mg,	1-2/día
	Hidroxizina: 25 mg,	3-4/día
	Meclozina: 25-50 mg,	1-2/día
Fenotiazinas	Dimetotiazina: 20-40 mg,	3/día
	Mequitazina: 5 mg,	2/día
	Prometazina: 10-50 mg,	2-3/día
	Trimeprazina: 2,5-10 mg,	4/día
Piperidinas	*Astemizol:* 10-20 mg/día	
	Azatadina: 1-2 mg,	2/día
	Ebastina: 10 mg/día	
	Loratadina: 10 mg/día	
	Terfenadina: 60 mg/día	
Varios	*Azelastina:* nasal	
	Cinarizina: 15-30 mg,	3/día
	Ciproheptadina: 4 mg,	3-4/día
	Fenindamina: 25-50 mg,	3/día
	Levocabastina: tópica	
	Pizotifeno: 0,5 mg,	1-2/día

* Los antihistamínicos de 2.ª generación figuran en cursiva.

En su mayoría conservan el grupo etilamino ($X\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N$) de la cadena lateral de la histamina, asociado a diversos radicales cíclicos, donde X puede ser O: etanolaminas, N: etilendiaminas y C: alquilaminas (tabla 19-2 y fig. 19-1). Otros fármacos presentan estructuras químicas muy diversas.

La mayor parte de los antihistamínicos desarrollados inicialmente producen, en mayor o menor grado, sedación. De igual forma, todos ellos presentan cierta actividad antimuscarínica. Ambos hechos constituyen, con frecuencia, un factor limitante para su utilización continuada. Sin embargo, en los últimos años se ha comenzado a desarrollar una serie de fármacos carentes tanto de acción depresora central como de efectos anticolinérgicos. Estos antihistamínicos, que podrían considerarse la segunda generación de esta familia, abren una nueva perspectiva terapéutica, sobre todo en el área de la patología alérgica (v. 4).

2. Acciones farmacológicas

Los antihistamínicos surgieron en la terapéutica como respuesta al descubrimiento de la participación de la histamina en algunos cuadros patológicos; pero inicialmente la histamina se relacionó con más patología de la real, por lo que se incorporaron a fórmulas antigripales y anticatarrales. Este uso terapéutico carece de fundamento. Simultáneamente se fueron descubriendo nuevas acciones farmacológicas no relacionables con la acción antihistamínica, con evidente aplicabilidad terapéutica.

2.1. Relacionadas con el antagonismo H_1 periférico

Antagonizan bien el aumento de la permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal cuando son producidos estrictamente por la histamina, la liberación de adrenalina en la célula cromafín y la médula suprarrenal, y el reflejo axónico de la triple respuesta. Sólo parcialmente antagonizan la hipotensión y el edema secundarios a la vasodilatación, ya que en ésta existe también un componente H_2.

2.2. Sistema nervioso central

Predomina la acción *sedante* e *hipnótica,* que varía según el grupo de fármacos (v. 4) y las personas; este efecto puede ser molesto para el trabajo diario y beneficioso para el sueño nocturno, hasta el punto de que en ocasiones se utilizan como hipnóticos. El efecto sedante que caracteriza a los antihistamínicos de primera generación depende de su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, existe cierta relación entre el efecto depresor del SNC y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta.

En niños y a veces en adultos, dosis incluso terapéuticas pueden producir un cuadro de *excitación y* agitación.

A dosis tóxicas producen habitualmente una intensa estimulación, que puede llegar a convulsiones y activación de focos epilépticos.

Es importante por su eficacia y utilidad su acción *anticinetósica* (v. cap. 44).

2.3. Acción anticolinérgica

Variable de unos productos a otros, origina sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción y otros efectos según la dosis.

2.4. Acción anestésica local

Algunos antihistamínicos H_1 bloquean los canales de Na^+ en las membranas excitables del modo en que lo hacen los anestésicos locales (v. cap. 18). Por esta razón pueden actuar sobre el corazón aumentando el período refractario y reduciendo la velocidad de conducción.

2.5. Inhibición de la liberación de histamina

Algunos antihistamínicos H_1, como el ketotifeno, la azclastina, la cetirizina y la azatadina, poseen además la propiedad de *inhibir la actividad histaminopéxica* de ciertos agentes liberadores de histamina, al menos parcialmente. Su mecanismo no es idéntico al del cromoglicato sódico (v. I, E), pero parece que depende de su capacidad para proteger la membrana de la célula frente al estímulo desencadenante de la liberación. Por esta razón, estos productos también pueden ser útiles en el tratamiento del asma bronquial y las rinitis alérgicas con una eficacia superior a la de los demás antihistamínicos.

2.6. Otras acciones

Algunos derivados, sobre todo los fenotiazínicos, ejercen un débil antagonismo de los α-adrenoceptores. La difenhidramina y la trimeprazina presentan una actividad *antitusígena* moderada.

3. Antihistamínicos no sedantes

En los últimos años se ha desarrollado una serie de bloqueantes de los receptores histamínicos H_1 que, compartiendo el abanico de acciones antihistamínicas, presentan unas características más o menos comunes entre ellos que los diferencian claramente de los antihistamínicos clásicos. Entre estas características (tabla 19-3) se encuentran: *a)* mayor selectividad por el receptor H_1; *b)* escasa o nula capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica; *c)* ausencia de efectos anticolinérgicos, y *d)* como consecuencia de lo anterior y de especial relevancia para su uso clínico, la ausencia de efectos depresores centrales, como sedación y somnolencia.

La mayor parte de estos fármacos pertenecen al grupo de las piperidinas, como es el caso de **terfenadina** y **astemizol,** aunque también se encuentran compuestos con estas propiedades que poseen otras estructuras químicas (tabla 19-3).

4. Características específicas de los diversos antihistamínicos H_1

El ingente e innecesario número de productos antihistamínicos (tabla 19-2) obliga a señalar las características que son peculiares de algunos grupos o de algunos productos singulares. Dada la similitud entre ellos en cuanto a eficacia antihistamínica, la actual tendencia es utilizar fármacos que produzcan menor afectación del SNC, de acuerdo con lo comentado para los antihistamínicos de segunda generación.

Las *etanolaminas* tienden a producir intensa sedación y poseen bastante actividad anticolinérgica; presentan, en

Tabla 19-3. Características farmacocinéticas y diferenciales de antihistamínicos H_1

	Sedación	Bloqueo colinérgico	Duración de acción (h)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d(l/kg)
Primera generación						
Difenhidramina	+++	+++	3-6	2-4	3-5	3-7
Dimenhidrinato	+++	+++	4-6	2	5-10	
Clorfeniramina	++	++	4-6	2-3	13-20	3-10
Tripolidina	+	+	4-6	1-3	3-6	9
Hidroxizina	+++	++	6-24	2	7-20	20
Prometazina	+++	+++	4-6	2-3	7-13	13
Segunda generación						
Cetirizina	0	0	12-24	1	7-10	30
Astemizol	0	0	> 24	2-4	84-132[a]	200
Ebastina	0	0	12-24	2-3	13-15	
Loratadina	0	0	24	1-2	8-15	
Terfenadina	0	0	12-24	1-2	16-20[a]	

[a] Incluye su metabolito activo.

cambio, baja incidencia de problemas gastrointestinales. Dentro de este grupo, la **difenhidramina** y el **dimenhidrinato** se utilizan como anticinetósicos. Las *etilendiaminas* suelen provocar algo menos de sedación, aunque también la producen, y causan molestias gastrointestinales. Las *alquilaminas,* como la **clorfeniramina,** son algo menos sedantes, pero provocan con mayor frecuencia efectos estimulantes centrales.

Las *piperazinas,* como la **hidroxizina,** en conjunto presentan una duración de acción algo más prolongada que la de los grupos anteriores, con una capacidad sedante algo menor que la de las etilendiaminas; dentro de este grupo destaca la **cetirizina,** un antihistamínico no sedante que inhibe además la liberación de histamina durante la respuesta de hipersensibilidad.

Las *piperidinas,* como la **terfenadina,** el **astemizol** y la **ebastina** son, como se ha mencionado anteriormente, el prototipo de los antihistamínicos de segunda generación, libres de efectos sedantes y anticolinérgicos.

Los derivados *fenotiazínicos* unen a su acción anti-H_1 la actividad anticolinérgica, antiserotonérgica e, incluso, antidopaminérgica. Su parentesco con los neurolépticos es evidente, por lo que pueden producir cuadros serios de depresión central (hipotensión, hipotermia y depresión respiratoria) en personas sensibles, por sobredosificación o cuando se asocian a otros fármacos depresores. La **prometazina,** con actividad anticinetósica, y la **trimeprazina** (alimemazina) se utilizan con bastante frecuencia, incluso para usos que nada tienen que ver con la acción H_1, como estados infantiles de irritación, tos e insomnio. La **dimetotiazina** se utiliza en la terapéutica de la jaqueca por sus propiedades antiserotonínicas.

La **cinarizina** y la **flunarizina** tienen, además, acción vasodilatadora en algunos territorios porque bloquean el canal de Ca^{2+} y reducen la respuesta vasoconstrictora a la despolarización y a la acción de ciertas sustancias vasoconstrictoras (v. cap. 37). La **ciproheptadina** y el **pizotifeno** son fármacos activos sobre los receptores serotonérgicos, empleados fundamentalmente en el tratamiento de la migraña (v. II, E y III).

5. Características farmacocinéticas

Todos se absorben bien por vía oral, pero la biodisponibilidad suele ser inferior al 50 % porque están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente a las 2-3 horas. En la tabla 19-3 se resumen las características de los principales preparados, en los que se han medido los niveles con métodos suficientemente sensibles. El metabolismo hepático es abundante, pero muchos de estos productos originan metabolitos activos. Éste es el caso de los derivados piperidínicos, como la terfenadina y el astemizol, cuyos metabolitos activos duplican la duración de acción antihistamínica. Asimismo, como ya se ha mencionado, los derivados piperidínicos no atraviesan la barrera hematoencefálica. La mayor parte de los antihistamínicos H_1 presentan actividad inductora enzimática.

6. Reacciones adversas

Son abundantes y relativamente frecuentes, si bien dependen del grupo al que cada antihistamínico pertenece y de la sensibilidad individual. En el caso de los antihistamínicos de primera generación, las más frecuentes corresponden a la acción en el SNC y al bloqueo colinérgico, si bien con el uso continuado se desarrolla cierto grado de tolerancia a la acción sedante.

a) En el sistema nervioso puede aparecer:

α) Somnolencia, sedación, cansancio, debilidad, ataxia, hiporreflexia, conducta delirante (en particular, ancianos) y coma.

β) Acufeno, vértigo, diplopía, visión borrosa y dilatación de pupilas.

γ) Insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores y parestesias; no son infrecuentes en los niños los síntomas excitadores.

δ) Convulsiones.

b) En el aparato cardiovascular: taquicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas que produzcan bloqueo α-adrenérgico) y anomalías del ECG. En este sentido, debe tenerse en cuenta la posible aparición de arritmias, a veces graves, cuando el antihistamínico no sedante terfenadina se administra conjuntamente con los antibióticos macrólidos eritromicina o claritromicina, o con el antimicótico ketoconazol. Este trastorno se debe a que los fármacos mencionados inhiben el metabolismo de la terfenadina por CYP3A4 (v. cap. 5), con el consiguiente exceso de fármaco no metabolizado. No está claro si puede ocurrir un fenómeno parecido con el astemizol.

c) En el aparato digestivo: náuseas, molestias epigástricas (en especial, las alquilaminas), vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea.

d) La acción anticolinérgica provoca sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, polaquiuria y retención urinaria.

e) En ocasiones muy infrecuentes han aparecido leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. En aplicación *tópica* a menudo producen reacciones de hipersensibilidad y de fotosensibilidad dérmica.

7. Antihistamínicos en asociación con otros fármacos

Con mucha frecuencia, los antihistamínicos se asocian con gran variedad de otros productos en preparados antigripales y anticatarrales, en los que no falta un analgésico menor, a veces un sedante o un opioide menor

(codeína) y un simpaticomimético (fenilefrina, seudoefedrina o fenilpropanolamina). De hecho, varios antihistamínicos (de primera generación) señalados en la tabla 19-2 sólo están comercializados en productos que contienen estas asociaciones.

El antihistamínico carece de eficacia como tal, pero sus acciones sedante y secante pueden ser beneficiosas sintomáticamente. La ingestión no controlada de estos productos de alto consumo es peligrosa porque: *a)* suele desconocerse su composición completa; *b)* favorecen la sedación, el sopor y el aturdimiento; *c)* asociados con alcohol potencian esta acción depresora; *d)* en niños, la asociación de antihistamínico y simpaticomimético puede ser excitante, y *e)* la necesidad de mantener controlado un síntoma (p. ej., el malestar o la fiebre) obliga a ingerir el resto de los productos.

8. Aplicaciones terapéuticas

En la tabla 19-2 se indican las dosis y el ritmo de administración, referidos sólo a la forma habitual oral *en el adulto;* en ocasiones existen preparados de liberación lenta cuya eficacia se prolonga. Muchos de los productos presentan formas parenterales para situaciones urgentes.

8.1. Procesos de carácter alérgico

Los antihistamínicos H_1 se utilizan con gran frecuencia en procesos de tipo alérgico exudativo. Su efecto es paliativo, restringido a la supresión de los síntomas derivados de la acción de la histamina liberada, sin actuar sobre la reacción antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, su eficacia depende exclusivamente del grado en que la histamina contribuya a la patogenia y la sintomatología de la afección.

En la *rinitis* y la *conjuntivitis* alérgicas, de carácter estacional, alivian la rinorrea, el estornudo y el picor de ojos, nariz y garganta; no mejoran, en cambio, la congestión nasal. Como los síntomas son más intensos a primera hora de la mañana, se recomienda tomar un preparado de acción prolongada al acostarse. Son menos útiles en las *rinitis perennes,* dado que en estos cuadros predomina el componente congestivo. En las *rinitis catarrales y gripales,* su pretendida eficacia se debe sólo a la acción anticolinérgica que reduce la rinorrea.

En la *urticaria aguda* actúan particularmente sobre el picor y menos sobre el edema. En la *urticaria crónica idiopática,* la utilidad de los antagonistas H_1 es algo menor, debiendo utilizarse preparados exentos de acción sedante. No deben administrarse en las *urticarias físicas.*

En las *dermatitis atópicas* así como en ciertos tipos de *dermatitis de contacto,* su utilidad radica en el alivio del intenso prurito. Este efecto parece que se debe fundamentalmente a la acción sedante, por lo que deben emplearse antihistamínicos «clásicos» con marcado componente de sedación. La aplicación dérmica repetida provoca con frecuencia reacciones locales de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

En el *angioedema,* su eficacia es variable. Si es grave por afectar la laringe, es necesario recurrir inicialmente a adrenalina SC, seguida de hidrocortisona, en infusión IV, y un antihistamínico por vía IM a dosis en el límite superior de su intervalo.

En las *reacciones anafilácticas,* si son graves y amenazan la vida del enfermo, es necesario recurrir de entrada a la adrenalina y el cortisol; en las menos graves, los antihistamínicos H_1 sirven para controlar la urticaria, el edema y el picor; pueden prevenir la hipotensión, pero una vez que ésta se ha desarrollado, su efecto es escaso. Su eficacia es también escasa en el broncospasmo, porque en la reacción pulmonar intervienen otros muchos mediadores. Solos, o asociados a corticoides, sirven para prevenir las reacciones a inyecciones de medios de contraste, reacciones alérgicas a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas. Alivian igualmente los síntomas agudos de las picaduras de insectos.

En la *enfermedad del suero* mejoran las lesiones urticariales y edematosas, pero no influyen sobre la artralgia o la fiebre. Son poco eficaces en las alergias alimentarias.

La utilidad de los antihistamínicos H_1 en el *asma bronquial* es, en general, muy limitada, sobre todo si se considera la intensa sedación que pueden producir, pero por vía intravenosa algunos de ellos han mostrado cierta eficacia. Los antihistamínicos que presentan actividad inhibidora de la liberación de histamina, como el ketotifeno, deben considerarse de forma algo diferente (v. capítulo 42).

8.2. Procesos de carácter no alérgico

Se utilizan en el tratamiento de las *cinetosis,* el *vértigo* y los *vómitos* de otro origen (v. cap. 44) y como *hipnóticos (*v. cap. 27). Se encuentran incluidos en múltiples preparaciones anticatarrales y fórmulas de antitusígenos (v. 7).

C. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H_2. Los primeros mantenían el anillo imidazólico de la histamina, pues se creía que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H_2; a este grupo pertenecen el primero que fue utilizado de forma generalizada, la **cimetidina,** y la **oxmetidina.** Posteriormente aparecieron nuevos fármacos en los que el anillo es de tipo furano, como la **ranitidina,** o de tipo tiol, como la **famotidina** y la **nizatidina** (fig. 19-1).

2. Acciones farmacológicas

2.1. Relacionadas con el antagonismo H_2

Por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H_2 de la mucosa gástrica, su principal acción es la de controlar la secreción gástrica. Todos ellos muestran igual eficacia, si bien la ranitidina, la nizatidina y la oxmetidina son 4-10 veces más potentes que la cimetidina para inhibir la secreción gástrica en la especie humana y la famotidina es 7,5 veces más potente que la ranitidina: la CI_{50} de la famotidina es de 13 ng/ml, frente a los 165 ng/ml de la ranitidina y los 780 ng/ml de la cimetidina. Inhiben la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por histamina como por gastrina y pentagastrina, y por estimulación colinérgica de carácter endógeno o exógeno.

Este bloqueo de tan amplia gama de estímulos indica que o bien la histamina es la vía final común por la que las diversas influencias químicas o neurógenas estimulan la célula parietal para que segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y gastrínicos, de forma que la inhibición sobre uno de ellos repercute en una reducción de la actividad derivada de la activación de los demás.

Los antihistamínicos H_2 reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurogénica, mecánica y química de la digestión. Inhiben igualmente la secreción estimulada durante situaciones de shock, períodos de estrés o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Esta inhibición se manifiesta por una reducción del volumen y de la concentración de hidrogeniones y por una disminución correlativa de pepsina. La reducción de la concentración de hidrogeniones puede provocar un aumento de secreción y concentración de gastrina, lo que explicaría los fenómenos de rebote que a veces se observan al suspender la administración del antihistamínico H_2.

Inhiben también los demás efectos debidos a estimulación de receptores H_2: la parte de vasodilatación e hipotensión que corresponde al componente H_2, así como la estimulación inotrópica y cronotrópica del corazón.

2.2. Otras acciones farmacológicas

La cimetidina ocupa los receptores androgénicos y desplaza de ellos a la dihidrotestosterona, pudiendo provocar una *acción antiandrogénica* que, en tratamientos prolongados, se manifiesta en forma de pérdida de la libido o de impotencia. La ranitidina y la famotidina carecen de acción antiandrogénica.

Aunque por vía intravenosa la cimetidina estimula la secreción de *prolactina,* por vía oral esta acción es inconstante. Tras administración prolongada, se ha observado en algunos individuos ginecomastia (varones) o galactorrea (mujeres). La ranitidina, la famotidina y la nizatidina, en cambio, no provocan hiperprolactinemia a las dosis recomendadas para inhibir la secreción gástrica.

La ranitidina posee cierta actividad *colinomimética,* probablemente debida a una acción anticolinesterásica, pero esta actividad no parece que sea relevante para su utilidad terapéutica.

En el capítulo 45 se exponen las características farmacocinéticas y las aplicaciones terapéuticas de los antihistamínicos H_2.

D. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_3

Se han desarrollado diversos fármacos con capacidad de antagonizar selectivamente el receptor H_3. El primero de ellos fue la **tioperamida.** Más recientemente se ha sintetizado el **clobenpropit.** Aunque se conoce con cierto detalle el perfil de efectos de estos fármacos, su utilidad actual se restringe tan sólo a los estudios experimentales.

E. INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA

1. Derivados de la khellina

El **cromoglicato disódico** es una bis-cromona, derivado sintético de una cromona presente en la **khellina,** principio activo de la planta *Ammi visnaga* que posee propiedades broncodilatadoras. El **nedocromilo** es un compuesto con propiedades químicas y biológicas similares a las del cromoglicato.

1.1. Acciones farmacológicas

Estos fármacos no poseen acciones broncodilatadoras por sí mismos, ni antagonizan la broncoconstricción producida por la histamina u otros mediadores, pero profilácticamente impiden el broncospasmo provocado por agentes alergénicos; para ello es necesario que actúen antes que lo haga el alergeno. Impiden la desgranulación y la liberación de mediadores formados en los mastocitos, provocadas por los antígenos y otros estímulos liberadores; así se impide la liberación de histamina, leucotrienos y 5-HT. Esta acción protectora, sin embargo, no es común a todos los tejidos ni a todas las especies. En la humana muestra buena actividad en el tejido pulmonar, pero no en la piel.

La capacidad del cromoglicato disódico para impedir la liberación de histamina en el mastocito pulmonar humano parece que se debe a la interferencia con el papel del Ca^{2+} en este proceso. Por una parte, facilita la fosforilación de una proteína de membrana que podría originar la inhibición de la entrada de Ca^{2+}; por la otra, el cromoglicato podría formar complejos con los iones calcio, bloqueando el canal. Sin embargo, estos efectos se producen a concentraciones elevadas, superiores a las que generan broncodilatación. El nedocromilo ejerce acciones similares a concentraciones más bajas.

1.2. Características farmacocinéticas

El cromoglicato apenas se absorbe por vía oral; como es muy poco soluble, hay que aplicarlo por inhalación

para que actúe en el territorio bronquial. Su penetración a lo largo del árbol traqueobronquial mejora si previamente se administra un broncodilatador. La semivida del producto en el pulmón es de 35-50 min. La fracción que pasa a la circulación sistémica a partir de lo depositado en el epitelio bronquial y de lo deglutido (el 50-80 % de lo inhalado puede quedarse en la boca y la faringe) se elimina por orina y bilis sin metabolizar. El nedocromilo también se aplica por inhalación.

1.3. Reacciones adversas

En general son bien tolerados, aunque una dosis alta puede resultar irritante y producir *per se* broncoconstricción. Se han descrito algunas reacciones alérgicas. Pueden provocar sequedad de garganta y tos irritativa.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En el *asma bronquial* de tipo alérgico y en el provocado por ejercicio físico tienen valor profiláctico cuando se administran en inhalación (v. cap. 42). En las *rinitis alérgicas* se utiliza una solución al 2 %, 4 veces al día. En las *alergias alimentarias* muestra cierto valor profiláctico cuando se administra por vía oral 30-60 min antes de la ingestión de la comida.

2. Otros productos

El **ketotifeno** es un potente antihistamínico H_1 que muestra cierta capacidad para inhibir la liberación de histamina y otros mediadores en mastocitos. Se ha sugerido que actuaría por inhibición de la fosfodiesterasa, por impedir la entrada de Ca^{2+} o por interferir en la liberación de leucotrienos, pero su mecanismo exacto no se conoce bien.

Diversos estudios en la especie humana muestran la dificultad para definir en qué grado la actividad antialérgica clínica es consecuencia de la inhibición de la liberación de mediadores o la expresión de su poderosa acción antihistamínica. Su principal ventaja es la aplicabilidad por vía oral y su principal inconveniente la frecuente sedación que produce. Se utiliza en el asma bronquial de carácter alérgico (v. cap. 42), en las rinitis y conjuntivitis, y en las alergias alimentarias sobre todo cuando las manifestaciones son dérmicas o bronquiales. La dosis recomendada es 1-2 mg 2 veces al día.

Otros antihistamínicos a los que también se ha atribuido cierta capacidad de inhibir la liberación de histamina son **azatadina, mequitazina, cetirizina** y **azclastina.**

II. FARMACOLOGÍA DE LA 5-HIDROXITRIPTAMINA Y DE LOS ANTISEROTONÍNICOS

A. 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamino (fig. 19-4), que fue aislada e identificada en el plasma en 1948 y en el tejido enterocromafín del intestino en 1952. Se localiza y es sintetizada en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las neuronas serotonérgicas del SNC, mientras que en las plaquetas sólo se almacena por un mecanismo de transporte activo.

La síntesis se produce a partir del aminoácido L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula (fig. 19-4); sufre un primer proceso de oxidación en el C5 del anillo indólico mediante la *triptófano-hidroxilasa,* que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP); éste es el paso limitante de la cadena de síntesis. Posteriormente, el 5-HTP es descarboxilado en la cadena lateral mediante la L-*aminoácido-des-*

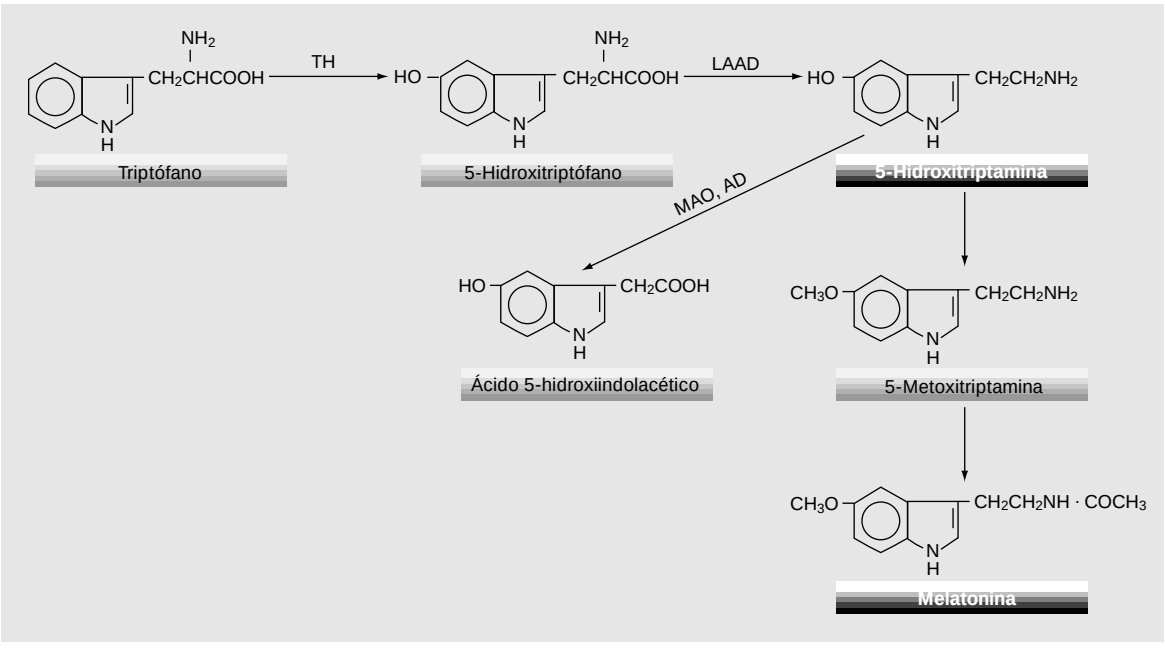


Fig. 19-4. Síntesis y metabolismo de la 5-hidroxitriptamina. AD: aldehído-deshidrogenasa; LAAD: L-aminoácido aromático-descarboxilasa; TH: triptófano-hidroxilasa.

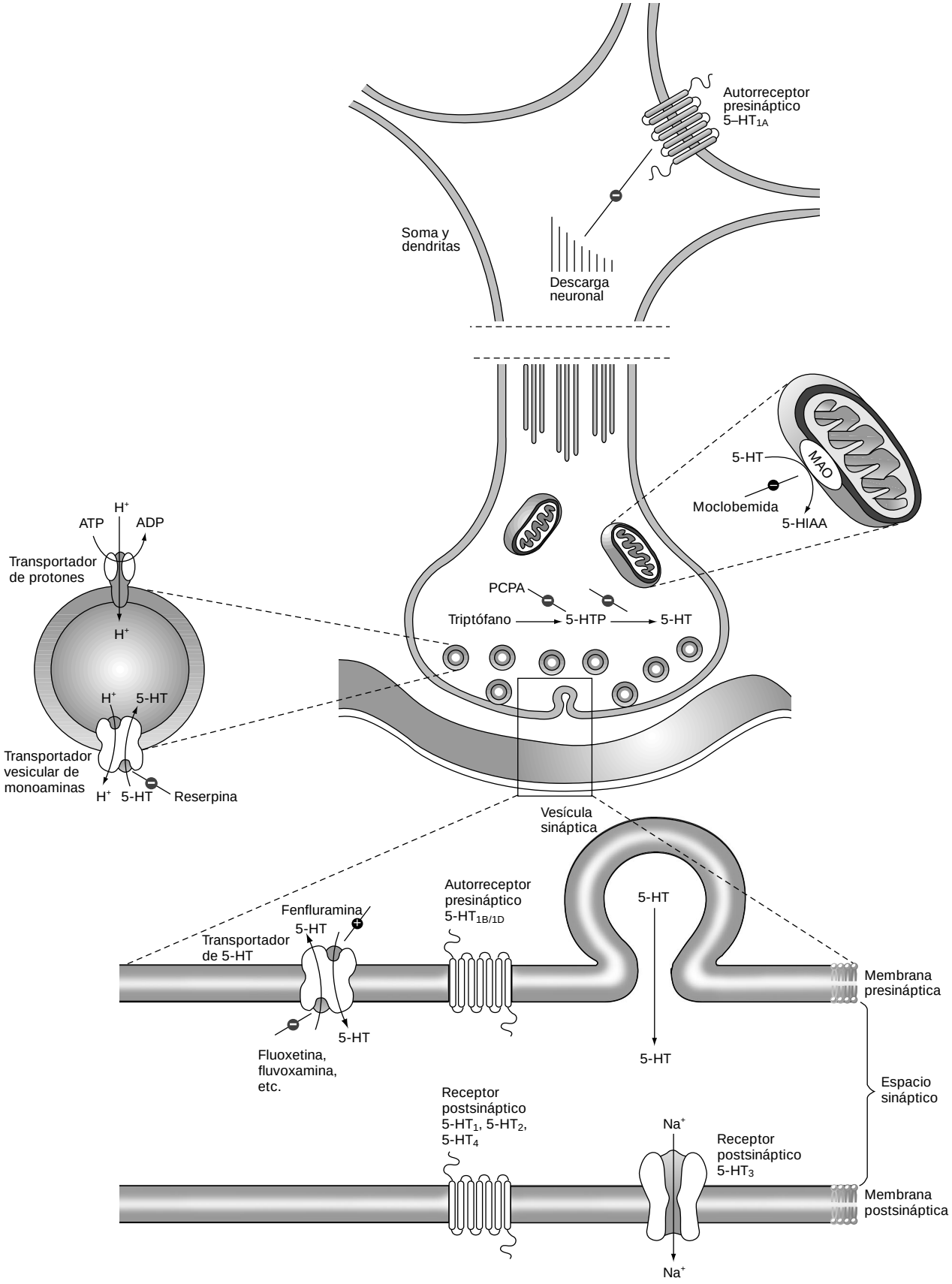


Fig. 19-5. Neurona y sinapsis serotonérgica con los principales mecanismos de síntesis, liberación, captación y activación de receptores. Véase el texto. (Modificado de Feldman et al., 1997.)

carboxilasa y convertido en 5-hidroxitriptamina. La serotonina es almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de enzimas intracelulares, como la monoaminooxidasa (MAO). La 5-HT se encuentra unida a ATP y cationes divalentes.

De las *células enterocromafines,* la 5- hidroxitriptamina puede ser liberada por diversos estímulos: nerviosos, químicos (p. ej., la gastrina) y mecánicos (compresión). La 5-HT pasa así a la sangre, donde es captada por el hígado y el endotelio vascular, en especial el pulmonar; allí es transformada por la MAO y la aldehído-deshidrogenasa en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La fracción que escapa de esta captación es incorporada activamente en las plaquetas, de las que es liberada cuando éstas sufren el proceso de agregación, que puede ser provocado por muy diversos agentes (v. cap. 46).

En el SNC, las neuronas serotonérgicas sintetizan también su propia 5-HT a partir del L-triptófano (fig. 19-5); precisamente la enzima triptófano-hidroxilasa constituye el marcador específico de dichas neuronas con la técnica inmunohistoquímica. La 5-HT queda almacenada en vesículas que la protegen de la acción de la MAO intraneuronal.

La amina es liberada en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de Ca^{2+} en el terminal sináptico; una vez liberada, parte actúa sobre receptores, parte difunde al espacio extracelular y parte es recaptada por la propia terminación nerviosa; esta recaptación puede ser inhibida por diversos fármacos (v. II, H). La 5-HT es metabolizada sucesivamente por la MAO sobre todo del subtipo A y por la aldehído-deshidrogenasa para convertirse en 5-HIAA que difunde al espacio extracelular y al LCR. El sistema serotonérgico dentro del SNC se halla constituido por los somas neuronales alineados bilateralmente en varios núcleos en la línea media del tronco cerebral, los cuales son denominados núcleos del rafe, y por sus proyecciones (v. cap. 24).

Es frecuente el hallazgo de células que contienen simultáneamente 5-HT junto con sustancias peptídicas con potencial función transmisora. Se han localizado neuronas que contienen 5-HT junto con sustancia P, con TRH o con alguna encefalina; también las células enterocromafines contienen 5-HT junto con sustancia P y motilina (v. tabla 12-1).

En la *glándula pineal,* la 5-HT es sintetizada localmente para servir como precursor de la *melatonina,* hormona con una amplia actividad endocrina por su capacidad de actuar de modo especial sobre el hipotálamo (fig. 19-4, v. caps. 24 y 27).

2. Receptores serotonérgicos y mecanismos de acción

2.1. Subtipos de receptores

En los primeros ensayos farmacológicos realizados con órganos periféricos aislados, en especial intestino, se diferenciaron dos tipos de respuestas a la 5-HT: la bloqueada por morfina y la bloqueada por dibenamina; así se introdujo la primera clasificación de receptores serotonérgicos M y D.

En las dos últimas décadas, la aplicación de las técnicas de fijación de radioligandos, el desarrollo de diversos estudios bioquímicos y funcionales, y los estudios de clonación molecular han permitido identificar hasta siete tipos de receptor 5-HT, aunque sólo para cuatro de ellos el perfil farmacológico y funcional está bien caracterizado. Se trata de los denominados 5-HT_1, 5-HT_2 (el antiguo D), 5-HT_3 (que parece que corresponde al M) y 5-HT_4. Además, la existencia de diferentes perfiles farmacológicos de afinidad ha permitido identificar cinco subtipos de 5-HT_1 (de 5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) y tres de 5-HT_2 (tabla 19-4).

La caracterización de los diversos miembros de esta familia de receptores 5-HT se complementa, en la mayoría de los casos, con la identificación de fármacos agonistas y antagonistas relativamente selectivos para cada uno de los tipos y subtipos (tabla 19-4). Así, junto a la 5-HT, algunas aminotetralinas, como la 8-OH-DPAT y las azaspirodecandionas, como la buspirona, son agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1A}, mientras que el sumatriptán es un ejemplo de agonista específico de los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. También se dispone de antagonistas totalmente selectivos para estos subtipos de receptores 5-HT_1. El DOI y la α-4-metil-5-HT son agonistas de los subtipos 5-HT_2, mientras que la ketanserina es un antagonista selectivo de esta familia. Los derivados ergóticos metisergida y metergolina se comportan como antagonistas 5-HT_1 y 5-HT_2. En cuanto a los receptores 5-HT_3, su agonista específico es la 2-Metil-5-HT y entre sus antagonistas se encuentra la ondansetrona. Finalmente, diversas benzamidas, como la cisaprida (v. cap. 44) y benzimidazolonas, como el BIMU8 parece que actúan como agonistas sobre el receptor 5-HT (tabla 19-4).

En cuanto a la localización de los diversos receptores serotonérgicos, los 5-HT_1 se encuentran preferentemente en diversas áreas del SNC. Los subtipos 5-HT_{1A} (hipocampo, núcleos del rafe, septo y corteza) y 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} (ganglios de la base, sustancia negra y corteza) son predominantes en la especie humana. Fuera del SNC se encuentran receptores 5-HT_1 en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y en la pared de ciertos vasos.

Los receptores 5-HT_{2A} se hallan tanto en el SNC (sobre todo en corteza y ganglios basales), como en tejidos periféricos, especialmente en fibras musculares lisas (vasculares, traqueales, gastrointestinales y uterinas) y en las plaquetas. El subtipo 5-HT_{2B} se encuentra en el fundus gástrico, mientras que los plexos coroideos son extraordinariamente ricos en receptores 5-HT_{2C}. Los receptores 5-HT_3 se localizan periféricamente en los plexos nerviosos entéricos, en las terminaciones nerviosas vegetativas y en terminaciones nerviosas sensitivas; también están presentes en el SNC, sobre todo en ciertas áreas del tronco encefálico. En cuanto a los receptores 5-HT_4, se ha descrito su existencia tanto en el cerebro como en el tracto gastrointestinal (tabla 19-4).

2.2. Consecuencias de la activación

Con la excepción del subtipo 5-HT_3, todos los demás receptores 5-HT están acoplados a proteínas G, compartiendo el patrón en torno a siete dominios transmembrana (fig. 19-6).

La estimulación de los subtipos de receptor 5-HT_1 está asociada a la inhibición de la adenililciclasa, con la correspondiente reducción de AMPc. La activación del receptor 5-HT_{1A} también se ha asociado, en algunas circunstancias, al aumento de la permeabilidad para el K^+ y la hiperpolarización resultante. La activación de los subtipos 5-HT_2, produce estimulación del ciclo de los fosfoinosítidos, existiendo una relación directa entre su activación y la movilización de Ca^{2+} intracelular, tanto en las células musculares lisas como en las plaquetas (tabla 19-4).

Tabla 19-4. Características farmacológicas y localización de los diversos tipos de receptores serotonérgicos

Tipo	Agonistas	Antagonistas	Localización	Proteína G acoplada
5-HT_1				$G_{i/o}$
5-HT_{1A}	8-OH-DPAT Buspirona	WAY100635	SNC (hipocampo, corteza y rafe) Vasos	
5-$HT_{1B/D}$	Sumatriptán	GR127935	SNC (ganglios basales, sustancia negra y corteza) Vasos	
5-HT_{1E}	5-HT[a]	—	SNC	
5-HT_{1F}	Sumatriptán	—	SNC	
5-HT_2				$G_{q/11}$
5-HT_{2A}	α-metil-5-HT DOI	Ketanserina	SNC (corteza y ganglios basales) Vasos Músculo liso no vascular Plaquetas	
5-HT_{2B}	α-metil-5-HT	SB204741	Fundus gástrico	
5-HT_{2C}	DOI	Mesulergina	Plexos coroideos	
5-HT_3	2-Metil-5-HT	Ondansetrona Zacoprida	SNC (área postrema) Plexos entéricos Terminaciones vegetativas y sensitivas	No acoplado a proteína G (canal para cationes)
5-HT_4	Benzamidas BIMU8	GR113808	SNC Aparato digestivo	G_s
5-HT_5[b]				¿G_s?
5-HT_{5A}	—	—	SNC	
5-HT_{5B}	—	—	SNC	
5-HT_6[b]	—	—	SNC (estriado)	G_s
5-HT_7[b]	—	—	SNC (hipotálamo) Tubo digestivo	G_s

[a] No existen agonistas específicos para el subtipo 5-HT_{1E}.
[b] No existen agonistas ni antagonistas totalmente selectivos para estos subtipos.

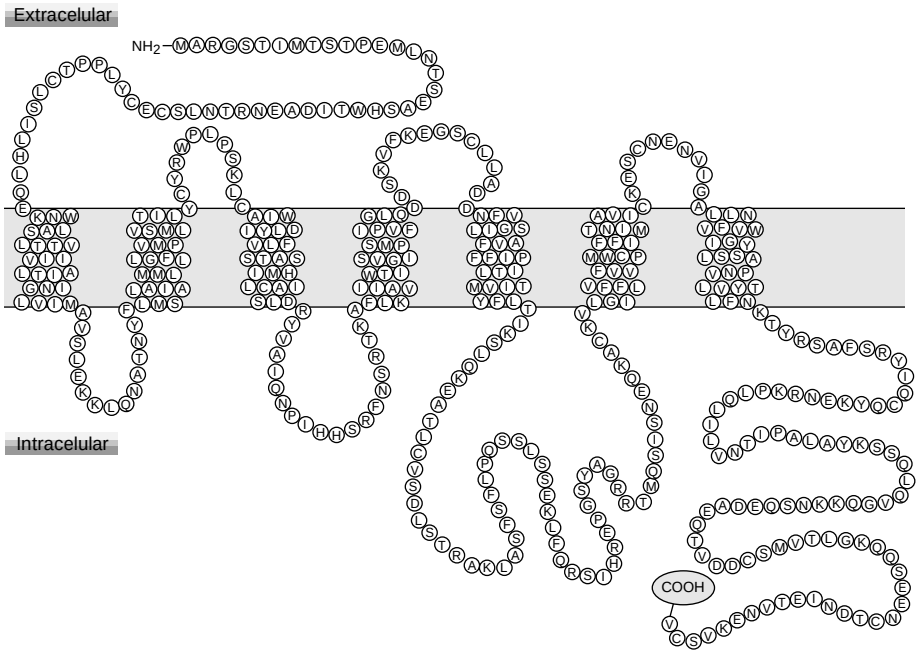


Fig. 19-6. Modelo de estructura transmembrana del receptor serotonérgico 5-HT_{2A}. E: extracelular; I: intracelular; M: membrana. (De Hartig PR, 1989.)

Los subtipos 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 están ligados positivamente a la adenililciclasa.

El receptor 5-HT_3 está íntimamente asociado a un canal para cationes, entre ellos Na^+. Su activación produce una rápida despolarización (v. cap. 3, I, A, 2.4).

A nivel sináptico se pueden distinguir receptores 5-HT presinápticos y postsinápticos. La activación de receptores presinápticos en el rafe, fundamentalmente del tipo 5-HT_{1A}, inhibe la actividad neuronal tanto bioeléctrica como neuroquímica (reducción de la velocidad de recambio). Además, en la especie humana los receptores 5-HT_{1D} cerebrales se comportan como autorreceptores en diversas regiones terminales (fig. 19-5).

Los receptores serotonérgicos pueden sufrir procesos de *desensibilización:* la aplicación crónica de fármacos antidepresivos, tanto los de naturaleza tricíclica como los llamados atípicos y los inhibidores de la MAO (ver cap. 32), provoca una reducción en el número de receptores, más evidente en los del tipo 5-HT_2.

3. Efectos farmacológicos y significado funcional

Dado que no se conocen las posibles implicaciones funcionales de los subtipos 5-HT_5, 5-HT_6 y 5-HT_7 recientemente clonados y tampoco existen fármacos selectivos para ninguno de ellos, la descripción de los efectos farmacológicos de la 5-HT y su significado funcional se circunscribirán a los tipos 5-HT_1 a 5-HT_4.

3.1. Sistema cardiovascular

Las acciones de la 5-HT sobre los vasos son extraordinariamente complejas debido a los múltiples sitios en que puede actuar. En la gran mayoría de los territorios produce vasoconstricción, tanto arteriolar como venosa: en territorios cerebrales, viscerales y cutáneos; no obstante, también produce vasodilatación arteriolar, por ejemplo en la circulación muscular y en la cutánea. El efecto neto de la 5-HT en un lecho vascular concreto estará, pues, determinado por el equilibrio entre sus acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Cuando se estudia la acción de la 5-HT sobre tejido vascular aislado, predomina la respuesta contráctil, lo que indicaría que la acción de la 5-HT sería vasoconstrictora.

En gran medida, la acción vasoconstrictora es de naturaleza 5-HT_{2A}, puesto que es específicamente bloqueada por los antagonistas de estos receptores, como la ketanserina, pero en algunos territorios, entre ellos ciertos vasos craneales, este efecto vasconstrictor no está ligado a la activación de receptores 5-HT_2, sino que depende de la unión de la 5-HT a sitios 5-HT_1. Además, en ciertas condiciones es posible observar una acción vasodilatadora, que la 5-HT puede ejercer en algunos territorios ya sea por activación de receptores 5-HT_{1A} que median la liberación de factores relajantes endoteliales o bien por inhibición de la liberación de noradrenalina, lo que genera una respuesta dilatadora.

Además, la 5-HT tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora tanto de noradrenalina como de otros agentes que contraen la fibra vascular, como la angiotensina II o la $PGF_{2\alpha}$. Este mecanismo contribuye igualmente a facilitar la acción vasoconstrictora de la amina.

Por último, tiene cierta capacidad de activar directamente los α-adrenoceptores.

En el corazón, la 5-HT ejerce cierta acción inotrópica y cronotrópica positivas secundaria a la liberación de noradrenalina por estímulo 5-HT_{1A}. Además, puede producirse una bradicardia acompañada de hipotensión por respuesta refleja vagal (5-HT_3) (v. 3.5).

Por todo este conjunto de acciones cardiovasculares se ha propuesto que la 5-HT puede actuar como mediador en: *a)* la regulación del flujo sanguíneo en determinados territorios; *b)* la hemostasia (v. también 3.3); *c)* diversos fenómenos patológicos con componente vasospástico, como el espasmo coronario de la angina variante, el vasospasmo cerebral consecutivo a la hemorragia subaracnoidea o la enfermedad vascular periférica; *d)* los cambios vasculares que acompañan a la migraña, fundamentalmente la vasodilatación de arterias craneales, y *e)* la hipertensión arterial.

El posible papel de la 5-HT en la hipertensión arterial es de especial interés. El tono serotonérgico presor al parecer está incrementado en la hipertensión. Entre los mecanismos propuestos para producir dicho incremento se encuentran la potenciación del efecto vasoconstrictor 5-HT_2, la reducción de la capacidad vasodilatadora directa o indirecta de la 5-HT, la mayor disponibilidad de 5-HT circulante e, incluso, un efecto de tipo central, dependiente de la activación de receptores en el tronco encefálico.

3.2. Órganos con fibra muscular lisa no vascular

En la pared *gastrointestinal* produce fenómenos de contracción y de relajación; la contracción se debe a la estimulación directa de receptores 5-HT_2 en fibras musculares (5-HT_{2A} en el intestino y 5-HT_{2B} en el fundus) y a la estimulación de terminaciones nerviosas en el músculo intestinal y esofágico (receptores 5-HT_4) y en neuronas ganglionares a través de receptores 5-HT_3 (v. cap. 44). Este efecto se aprecia de manera especial en el cuadro intestinal del síndrome carcinoide. En músculo liso *bronquial,* la 5-HT también produce contracción por activación de receptores 5-HT_2.

3.3. Agregación plaquetaria

En la especie humana, la serotonina provoca agregación plaquetaria primaria, reversible, mediada por la activación preferente de receptores 5-HT_{2A}. Estos sitios de interacción son diferentes de los responsables de la captación de 5-HT por parte de las plaquetas. Pero, además, la serotonina es capaz de aumentar notablemente su capacidad agregante plaquetaria en la especie humana si las plaquetas han sido sensibilizadas previamente con concentraciones umbrales de otros factores proagregantes: ADP, noradrenalina, colágeno, etc.: la agregación así producida es irreversible.

3.4. Sistema nervioso central

La 5-HT actúa como neurorregulador de diversas funciones. Su actividad puede ser inmediata, de carácter fásico, en cuyo caso se comportaría como neurotransmisor clásico, pero también puede ejercer una acción moduladora, más mantenida, modificando la acción de otros transmisores. El sistema serotonérgico, ampliamente distribuido por todo el SNC (v. cap. 24), parece que está implicado en las siguientes funciones: control eferente de la sensibilidad dolorosa (5-HT_1); regulación del sueño, la posición y el tono postural (5-HT_1 y 5-HT_2); actividad de los ganglios basales (5-HT_1 y 5-HT_2); regulación de funciones vegetativas, como la presión arterial y la actividad respiratoria (5-HT_1); regulación endocrina, que comprende la secreción de ACTH, hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento y prolactina (5-HT_1 y 5-HT_2), y control del apetito (5-HT_2) y control central de la actividad emética (5-HT_3).

Reviste especial interés, por su trascendencia patógena, la implicación de la neurotransmisión serotonérgica en la esfera psíquica. Está bien demostrada la participación de la 5-HT en el control de la ansiedad, especialmente mediante los receptores 5-HT_{1A} situados en diversas áreas de carácter límbico y, en mucha menor medida, los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_3. Asimismo, la implicación de la 5-HT cerebral en la patogenia de la depresión es un elemento indiscutible al analizar esta enfermedad (v. cap. 32). Por último, también se ha intentado involucrar a los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3 centrales en ciertos estados psicóticos. De hecho, se ha propuesto como estrategia para el desarrollo de neurolépticos atípicos la combinación de acciones bloqueantes 5-$HT_{2A/2C}$ y D_2 (v. cap. 31).

Se ha aceptado con frecuencia que la actividad de la plaqueta en relación con la serotonina reflejaba la actividad de la neurona serotoninérgica; esta analogía en la actualidad no es sostenible.

3.5. Sistema nervioso periférico

Estimula terminaciones sensitivas de diversos tipos. En las sensoriales puede originar sensación dolorosa; en las vegetativas provoca reflejos respiratorios y cardiovasculares del tipo de Bezold-Jarish, con hipotensión por vasodilatación, bradicardia y apnea. Estas acciones están mediadas por receptores 5-HT_3.

B. AGONISTAS 5-HT_1

1. Agonistas parciales 5-HT_{1A}

Estos fármacos presentan, por una parte, una acción activadora sobre los receptores 5-HT_{1A} presinápticos en el soma de las neuronas serotonérgicas del rafe, que determina una reducción de la actividad serotonérgica central, y, por la otra, una acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en diversas áreas del cerebro. La acción ansiolítica característica de estos fármacos parece que guarda una estrecha relación con el efecto inhibidor de la transmisión 5-HT.

La **8-OH-dipropilaminotetralina** (8-OH-DPAT) fue la primera molécula identificada como agonista específico

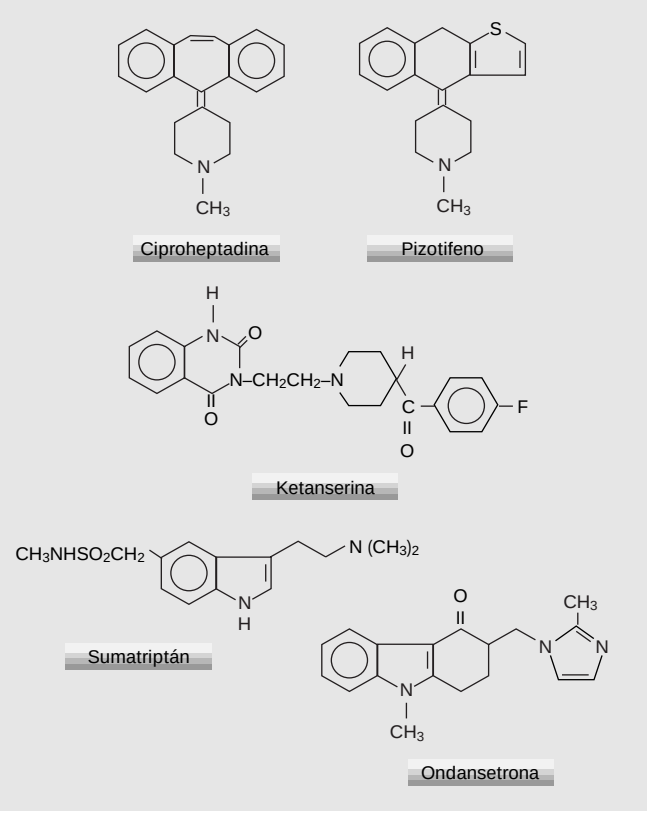


Fig. 19-7. Estructura química de diversos agonistas y antagonistas serotonérgicos.

de los receptores 5-HT_{1A}. Pero la relevancia clínica de este grupo radica en la actividad ansiolítica de los azaspirodecanadionas, como la **buspirona,** la **ipsapirona** y la **gepirona.**

Las propiedades específicas ligadas a la acción ansiolítica de estos fármacos, en especial de la buspirona, así como sus aplicaciones terapéuticas se exponen en el capítulo 26.

2. Agonistas 5-$HT_{1B/1D/1F}$

El fármaco prototipo de este grupo es el **sumatriptán.** Es previsible que se incorporen en un plazo breve a la clínica otros análogos, como el **zolmitriptán** y el **naratriptán.**

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El sumatriptán es un fármaco relacionado estructuralmente con la 5-HT (fig. 19-7), que presenta una clara actividad agonista sobre diversos subtipos de receptor 5-HT_1. La acción fundamental consiste en un efecto vasoconstrictor del territorio arterial carotídeo que afecta, entre otros vasos, la arteria cerebral media, el árbol arterial meníngeo y la arteria basilar. La modificación de la resistencia periférica total y, por lo tanto, de la presión arterial tras la administración de sumatriptán es escasa o inexistente. Esta acción sobre el tono vascular craneal parece que es, junto con la acción antiinflamatoria sobre el árbol vascular dependiente del trigémino, la responsable de su efecto terapéutico fundamental: la mejoría del ataque agudo de migraña.

La acción vasoconstrictora craneal depende fundamentalmente de la activación de receptores 5-HT_{1B}, en tanto que en la inhibición de la inflamación perivascular participan los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F} (v. III).

2.2. Características farmacocinéticas

El sumatriptán se absorbe rápidamente tanto por vía subcutánea como por vía oral, aunque en este último caso la absorción es irregular. No atraviesa la barrera hematoencefálica y su efecto máximo aparece 1-3 horas después de su administración oral. Se elimina con una $t_{1/2}$ de 2-3 horas. El zolmitriptán se absorbe algo mejor por vía oral, atraviesa la barrera hematoencefálica y su $t_{1/2}$ es más larga. En ambos casos, la mayor parte del fármaco se elimina tras ser metabolizado en el hígado a su derivado indolacético que carece de actividad serotonérgica.

2.3. Reacciones adversas

Tras la administración oral pueden producirse náuseas y vómitos, fatiga, sensación de debilidad o de pesadez corporal. La administración subcutánea causa con frecuencia dolor local. Se han descrito incrementos transitorios

de la presión arterial, especialmente en personas predispuestas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En el *tratamiento agudo de la migraña,* el sumatriptán ha demostrado un alto grado de efectividad, a la dosis de 6 mg SC o 100 mg por vía oral. Es aconsejable reservar el uso de sumatriptán para los casos refractarios a los tratamientos habituales (v. III).

En el tratamiento agudo de la *cefalea en racimos* o *cluster* se emplea habitualmente por vía SC a la dosis de 6 mg.

C. ANTAGONISTAS 5-HT_1

Aunque recientemente se han desarrollado antagonistas específicos de receptores 5-HT_{1A} y 5-$HT_{1B/1D}$, sus efectos farmacológicos se encuentran todavía en fase de estudio experimental.

D. ANTAGONISTAS 5-HT_2

1. Ketanserina

Es un derivado quinazolínico (fig. 19-6) prototipo de los potentes y selectivos bloqueantes de los receptores 5-HT_2, sobre todo el subtipo 5-HT_{2A}. Además presenta actividad antihistamínica H_1 y anti-α_1.

Produce *vasodilatación* y ejerce una *acción hipotensora,* resultado del bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y α_1-adrenoceptores en la fibra muscular lisa vascular. En la hipertensión arterial, la ketanserina reduce la resistencia vascular periférica, la presión de la arteria pulmonar y las presiones de llenado de ambos ventrículos. La caída es más clara en la presión diastólica que en la sistólica. Cuando el descenso de la presión es brusca, puede aparecer taquicardia refleja. Mejora el flujo sanguíneo de la microcirculación periférica. La acción antihipertensora de la ketanserina presenta mayor grado de eficacia en las personas de edad avanzada. También presenta actividad *antiagregante plaquetaria* y en el músculo bronquial bloquea la actividad constrictora de la 5-HT.

Por vía oral su biodisponibilidad es del 50 %, con un $t_{máx}$ que oscila entre 0,5 y 4 horas. Se une a proteínas plasmáticas en más del 90 %. Su semivida de eliminación terminal es de unas 10-12 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, vértigo, mareo, somnolencia, debilidad, náuseas y sed. Se han descrito alguna rara reacción alérgica y elevaciones temporales de las transaminasas hepáticas.

En la *hipertensión esencial* se utiliza comenzando con dosis de 20 mg por vía oral 1-3 veces al día, doblando la dosis si tras el primer mes de administración no ha habido respuesta satisfactoria. También podría presentar un posible beneficio en episodios de hipertensión aguda, en *accidentes vasculares* periféricos o episodios embólicos y trombóticos.

2. Risperidona

Es un fármaco con actividad antagonista 5-HT_{2A} y D_2, cuyo uso se ha propuesto en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31).

E. ANTISEROTONÉRGICOS INESPECÍFICOS

1. Concepto

Son sustancias que bloquean competitivamente la acción de la 5-hidroxitriptamina sobre los receptores 5-HT_1 y 5-HT_2. Se deben diferenciar las siguientes consideraciones:

a) Su actividad antiserotonérgica sobre los receptores es diferente en los sistemas periféricos y en el SNC. Así, por ejemplo, la LSD inhibe la actividad de la 5-HT en modelos periféricos, mientras que imita su acción en ciertas neuronas.

b) El espectro de afinidad frente a receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 es variable (tabla 19-5).

c) Muchos de ellos se comportan como agonistas parciales y muestran cierta actividad intrínseca cuando se administran solos.

d) La mayoría no tiene selectividad exclusiva por los receptores 5-HT sino que muestra afinidad por otros receptores; incluso esta afinidad puede acompañarse de cierta actividad intrínseca, comportándose igualmente como agonistas parciales (tabla 19-5). Así, por ejemplo, son antagonistas H_1 la ciproheptadina y el pizotifeno; son agonistas parciales noradrenérgicos y dopaminérgicos, en diverso grado, los derivados ergóticos (metisergida, LSD, etc.), y es anticolinérgica la ciproheptadina.

2. Ciproheptadina

Posee cierta semejanza estructural con los antihistamínicos con núcleo fenotiazínico (fig. 19-7). Ejerce propiedades antagonistas puras sobre receptores serotonérgicos, histamínicos H_1 y muscarínicos, como se aprecia en la tabla 19-5. En consecuencia, actúa como fármaco antihistamínico y antiserotonérgico.

Sobre el *hipotálamo* ejerce varias acciones: *a)* estimula el apetito ya que promueve la actividad de ciertas neuronas del hipotálamo lateral e inhibe neuronas glucosensibles del hipotálamo ventromedial; *b)* aunque no de forma constante, parece que interfiere en la acción del fac-

Tabla 19-5. Afinidad de los antagonistas serotonérgicos por diversos sitios de fijación (valores de K_i en nM)

Compuesto	5-HT_2	5-HT_1	Relación 5-HT_1/5-HT_2	H_1	α_1	α_2	DA	AC
LSD	8,2	20	2,4	—	160	58	20	—
Metisergida	12,0	99	8,3	—	2.300	2.600	200	—
Metergolina	0,9	20	22,0	1.100	10	—	220	—
Mianserina	13,0	1.100	85,00	2,9	82	60	620	—
Ciproheptadina	6,5	700	108,0	2,7	100	860	31	19
Spiroperidol	0,51	730	> 1.000,0	—	—	—	0,16	—

De Janssen PAJ, 1983.

tor hipotalámico que estimula la secreción de ACTH, de ahí que se haya empleado con resultados contradictorios en la enfermedad de Cushing y en la enfermedad de Nelson, y *c)* también puede reducir la secreción de hormona del crecimiento. Como otros muchos antihistamínicos, tiene una clara acción *sedante.*

Produce las reacciones adversas propias de los antihistamínicos (v. I, B, 5). Utilizada como antihistamínico, debe controlarse el aumento del apetito y de peso. A dosis altas puede llegar a provocar alucinaciones, depresión o estimulación del SNC y efectos atropínicos.

En las *reacciones alérgicas,* la dosis es de 4-8 mg, 3 veces al día, sin sobrepasar los 32 mg/día. Para *estimular el apetito,* la dosis es de 16-32 mg/día. Para controlar el síndrome de *dumping* posgastrectomía, la dosis es de 4 mg, 1-2 horas antes de las comidas.

También se utiliza en las *cefaleas vasculares* (v. III).

3. Metisergida

3.1. Acciones farmacológicas

Es un alcaloide ergótico perteneciente al grupo de los derivados amino de las amidas del ácido lisérgico (v. fig. 16-2). Como ocurre con muchos de los derivados ergóticos, presenta una afinidad variable por receptores serotonérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos, si bien predomina su afinidad por los serotonérgicos, tanto 5-HT_1 como 5-HT_2 (tabla 19-5). La actividad intrínseca varía según el órgano y el receptor que se considere, comportándose como un agonista parcial. De este modo, su efecto dependerá de la afinidad por el receptor en un órgano determinado, de su actividad intrínseca a este nivel y de la existencia previa de 5-HT.

En los *vasos arteriales,* la metisergida ejerce por sí misma acciones constrictoras, pues actúa sobre receptores 5-HT_2, mientras que antagoniza la acción constrictora de la 5-HT, mediada por receptores 5-HT_2. En el *útero,* en cambio, la metisergida muestra predominantemente su acción antagonista de la 5-HT.

En el *SNC,* la metisergida ocupa ambos tipos de receptores serotonérgicos y en localización presináptica y postsináptica. En estudios de microiontoforesis se aprecia su actividad agonista parcial, ya que muestra la capacidad tanto de imitar las acciones de la 5-HT como de bloquearlas. Sin embargo, el bloqueo 5-HT_2 es aquí predominante. Es posible que su papel de agonista parcial en el SNC contribuya a la acción antijaquecosa. No ejerce otros efectos ergotamínicos, como la vasoconstricción de carácter α-adrenérgico y la acción oxitócica.

La metisergida se absorbe bien por vía oral; su semivida de eliminación es de 2,7 horas en la fase α y de 10 horas en la fase β.

3.2. Reacciones adversas

De origen digestivo: pirosis, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento. De carácter vascular: parestesias y calambres musculares, por vasoconstricción. De carácter neurológico: inestabilidad, mareo, confusión, excitación, somnolencia y, muy rara vez, reacciones psicóticas. La más grave, pero muy infrecuente, es la fibrosis inflamatoria localizada en diversos sitios: pleuropulmonar, retroperitoneal, endocardio y coronarias. Es evitable si se toman precauciones.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

Su principal aplicación es en la profilaxis de la migraña, si bien su uso ha sido postergado por otros fármacos más inocuos, como el propranolol o el pizotifeno. Las pautas terapéuticas se describen en el apartado III.

Está contraindicada en casos de úlcera péptica, embarazo, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica y tromboflebitis.

4. Pizotifeno

4.1. Acciones farmacológicas

Es un compuesto tricíclico semejante a la ciproheptadina y a los antidepresivos imipramínicos (fig. 19-7). Posee acciones antiserotonínicas y antihistamínicas, y ligera actividad anticolinérgica. Sin embargo, sobre los receptores 5-HT se comporta como agonista parcial, al igual que la metisergida; de ahí que su actividad antimigrañosa sea explicable por los mecanismos expuestos en 3.1. Al igual que la ciproheptadina, aumenta el apetito.

La absorción en el tracto gastrointestinal es lenta e incompleta, con un $t_{máx}$ de 5-7 horas. El V_d es grande 6,9 l/kg, y su fijación a proteínas es del 89 %. La semivida biológica es de 26 horas.

4.2. Reacciones adversas

Destacan la somnolencia y el aumento de apetito, que provocará un aumento de peso en las primeras semanas de tratamiento, pero estos efectos pueden disminuir al prolongarse el tratamiento. Efectos más inconstantes son: náuseas y vómitos, taquicardia, sequedad de boca y espasmos intestinales; los mareos, el vértigo y la visión borrosa pueden obligar a suspender la medicación; puede producir también dolor muscular y pesadez de piernas.

4.3. Aplicaciones terapéuticas

En la profilaxis del ataque de migraña su utilización es una alternativa a la de la metisergida porque sus reacciones adversas son menos graves. Su eficacia llega a alcanzar el 70 % de los pacientes (v. III).

F. ANTAGONISTAS 5-HT_3

1. Características químicas

Algunos de estos fármacos son de estructura benzamídica **(zacoprida** y **metoclopramida),** en tanto que otros responden a otras estructuras químicas **(ondansetrona, granisetrona** y **tropisetrona)** (fig. 19-7).

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La acción farmacológica fundamental de estos fármacos es la capacidad para evitar las náuseas y los vómitos, especialmente los causados por quimioterápicos anticancerosos o por radioterapia. El mecanismo de esta acción antiemética reside en el bloqueo de los receptores 5-HT_3, tanto centrales en la zona quimiorreceptora del área postrema, como periféricos, en las aferencias vagales del tracto gastrointestinal alto. El manejo terapéutico y las peculiaridades de estos fármacos como antieméticos se exponen en el capítulo 44. Asimismo, experimentalmente se ha descrito cierta acción antipsicótica y ansiolítica para algunos de estos fármacos, aunque la relevancia terapéutica de estos efectos no se ha demostrado.

G. FÁRMACOS 5-HT_4

Las benzamidas **(zacoprida, cleboprida** y **cisaprida)** se comportan como agonistas de los receptores 5-HT_4, además de ejercer efectos antidopaminérgicos y anti-5-HT_3. La capacidad estimulante sobre los receptores 5-HT_4 en el tubo digestivo es responsable de la acción procinética de las benzamidas, cuyas características se estudian con detalle en el capítulo 44.

H. MODIFICADORES DE LA SÍNTESIS Y DE LA LIBERACIÓN DE 5-HT

1. Inhibidores de la síntesis

La **paraclorofenilalanina** es un derivado de la fenilalanina que inhibe con relativa especificidad la triptófano-hidroxilasa, aunque a dosis elevadas afecta también la tirosina-hidroxilasa. Su acción es ejercida sobre el SNC y las células enterocromafines.

La **paracloroanfetamina** es un derivado clorado de la anfetamina que inhibe la triptófano-hidroxilasa en el SNC y no en células enterocromafines. Además, libera la 5-HT de las terminaciones e inhibe su recaptación. Inicialmente produce excitación central por activación de sistemas dopaminérgicos.

La **fenfluramina** es un derivado fluorado de la feniletilamina. Tiene una acción compleja: inicialmente aumenta la velocidad de recambio de la 5-HT y luego la disminuye. Pueden sumarse fenómenos de liberación de 5-HT, estimulación de receptores, inhibición de recaptación e inhibición de síntesis. En conjunto, el contenido de 5-HT disminuye. Se utiliza por su capacidad para reducir el apetito (v. cap. 55).

2. Fármacos que deplecionan los depósitos de 5-HT

El más destacado es la **reserpina,** estudiada en el capítulo 16.

3. Inhibidores de la recaptación de 5-HT

Un conjunto de fármacos, utilizados en su mayoría como agentes antidepresivos (v. cap. 32), se caracterizan por fijarse selectivamente a un sitio o receptor localizado en la membrana presináptica e inhibir la recaptación activa de 5-HT. Algunos de ellos pueden inhibir también la recaptación de tipo I de noradrenalina. Los más selectivos para la inhibición de 5-HT son: **clorimipramina, amitriptilina, mianserina, fluvoxamina, fluoxetina** y **paroxetina.**

4. Fármacos que destruyen la terminación serotonérgica

Los más conocidos son la **5,6** y la **5,7- dihidroxitriptamina.** Su mecanismo debe ser parecido al de la 6-hidroxidopamina en las terminaciones catecolaminérgicas.

5. Fármacos que aumentan la formación de 5-HT

Son los precursores de su síntesis: el **triptófano** y el **5-hidroxitriptófano.** Su administración estimula la síntesis en las neuronas serotonérgicas.

El 5-HTP se absorbe bien por vía oral y penetra la barrera hematoencefálica, pero, al igual que ocurre con la L-dopa, es ampliamente descarboxilado en los sistemas periféricos, por lo que puede mejorar su biodisponibilidad si se asocia a benserazida o carbidopa. Sus posibilidades terapéuticas se dirigen a elevar la actividad serotonérgica en el tratamiento del dolor crónico, de algunos síndromes depresivos y de la mioclonía postanóxica. No tiene eficacia alguna en el síndrome de Down.

6. Inhibidores del metabolismo de la 5-HT

Corresponden a los inhibidores de la MAO, especialmente la MAO de tipo A: **clorgilina** (v. caps. 16 y 32).

III. FARMACOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

A. FISIOPATOLOGÍA

Todavía se desconoce cuál es el hecho que desencadena el episodio de la migraña. Sin embargo, se sabe que en su comienzo se produce una fase de hipometabolismo-hipoperfusión del hemisferio afectado. Si la hipoperfusión es lo suficientemente intensa, aparece la clínica focal o aura. Una de las hipótesis más elaboradas actualmente para explicar la fisiopatología de la migraña consiste en proponer que de manera secundaria a este fenómeno aparecería una activación de los núcleos del rafe (origen de la inervación serotonérgica) y del *locus coeruleus* (punto de partida de importantes vías noradrenérgicas), originándose cierta hiperactividad de ambos sistemas de neurotransmisión a nivel *central.* Como consecuencia de estos fenómenos, se producirá la liberación de diversos mediadores celulares y algógenos. Como se indicará más adelante, el tratamiento profiláctico de la migraña en parte está dirigido a revertir esta hiperactividad aminérgica central. En una segunda fase, que podría considerarse *periférica,* 1 hora después del inicio de la hipoperfusión se produce una vasodilatación de la vasculatura craneal extracerebral, fundamentalmente meníngea, acompañada de una inflamación estéril del árbol vascular especialmente aquél dependiente del nervio tri-

gémino mediada por la liberación de péptidos algógenos. Debe tenerse en cuenta que los vasos meníngeos reciben inervación del trigémino, de forma que los cambios de tono y de tensión en la pared vascular, así como la acumulación de mediadores químicos de diverso carácter, estimulan las terminaciones sensoriales trigeminales y éstas envían la información al núcleo caudal trigeminal. La activación de las fibras trigeminovasculares desencadena respuestas neuronales asociadas con la transmisión de la información nociceptiva. Esta misma activación de los nociceptores puede mediar el desarrollo de fenómenos locales de extravasación plasmática y vasodilatación, que son los componentes de la llamada *respuesta inflamatoria neurogénica.* El dolor migrañoso sería, por lo tanto, secundario a la dilatación e inflamación neurogénica de la vasculatura extracraneal. La capacidad de diversos fármacos (ergóticos y agonistas selectivos 5-$HT_{1B/1D/1F}$) para inhibir dicho proceso es la responsable de su utilidad terapéutica en la crisis aguda de migraña.

De todo lo anterior se deduce el importante papel de la 5-HT en la fisiopatología de la migraña, algo que por otra parte era evidente teniendo en cuenta: *a)* los cambios encontrados en orina en los metabolitos de este neurotransmisor durante el ataque de migraña y *b)* la capacidad de diversos fármacos activos sobre sistemas 5-HT para aliviar (o provocar) la sintomatología de la migraña.

Con los conocimientos actuales puede sugerirse que el papel de la 5-HT sería fundamentalmente inductor del aura migrañoso en la fase *central* y, en cambio, el estímulo de receptores a nivel vascular, sería un mecanismo antimigrañoso en la fase *periférica* dolorosa de la migraña.

B. TRATAMIENTO

1. Medidas iniciales

Una vez diagnosticado el paciente, el primer paso en el tratamiento es la identificación de posibles factores precipitantes de la migraña. Éstos incluyen el *estrés,* que es el factor personal más importante en el desencadenamiento de la migraña, la ingesta de determinados *alimentos* (chocolate, derivados lácteos, vino tinto, comida china y conservas) y la toma de diversos *fármacos,* en particular los estrógenos y algunos anticonceptivos orales y, en menor grado, algunos antiinflamatorios y vasodilatadores, en uso crónico.

Tabla 19-6. Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña

Sintomático
AINE: ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno o paracetamol
Ergóticos: ergotamina (con cafeína) o dihidroergotamina
Agonistas 5-HT_1: sumatriptán
Asociaciones: dihidroergotamina/cafeína/propifenazona; ergotamina/cafeína/paracetamol
Profiláctico
Antagonistas β-adrenérgicos: atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol o timolol
Antagonistas serotonérgicos: metisergida, pizotifeno o ciproheptadina
Antagonistas del calcio: flunarizina, nicardipino o nimodipino
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina o nortriptilina

2. Tratamiento farmacológico sintomático

El tratamiento sintomático ha de ser administrado cuanto antes. En muchos casos de migraña ligera, es suficiente el uso de un analgésico tipo paracetamol (v. cap. 22) junto con medidas de reposo. En casos más serios, se pueden utilizar diversos tipos de fármacos (tabla 19-6).

2.1. AINE

Si el **paracetamol** o el **ácido acetilsalicílico** no son suficientes, se recurrirá a *derivados del ácido propiónico,* como **naproxeno** (a dosis entre 500 y 1.500 mg por vía oral) o **ibuprofeno** (400-800 mg). La farmacología de estos compuestos se analiza con detalle en el capítulo 22.

2.2. Derivados ergotamínicos

Si los AINE fracasan, el siguiente grupo de elección son los ergotamínicos, solos o en asociación con otros fármacos (AINE, cafeína y barbitúricos). Las características generales de esta familia se describen en el capítulo 16. En lo que a su utilidad en la migraña se refiere, su capacidad vasoconstrictora directa, en la que puede desempeñar un papel importante el agonismo sobre receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, parece que el mecanismo es fundamental.

Al inicio del ataque deben administrarse 2 mg de **ergotamina** o **dihidroergotamina,** preferiblemente por vía rectal. La dosis máxima diaria no debe superar los 6 mg/día por vía oral.

2.3. Sumatriptán

Las acciones farmacológicas del **sumatriptán** se han descrito previamente (v. apartado II, B, 2). Su eficacia radica en la inhibición del componente vasodilatador e inflamatorio neurógeno en el territorio trigeminal, mediante estímulo 5-HT_1.

Se administran 6 mg SC o 100 mg por vía oral.

3. Tratamiento farmacológico profiláctico

3.1. Antagonistas β-adrenérgicos

Aunque el mecanismo de la eficacia profiláctica de estos fármacos en la migraña no está claro (bloqueo noradrenérgico, antagonismo 5-HT_1, efectos antiplaqueta-

rios, etc.), su eficacia está comprobada. **Propranolol** (60-80 mg/día, en 3 tomas) y **timolol** (10-20 mg/12 horas) son los más utilizados. Otras alternativas incluyen **atenolol, metoprolol** y **nadolol.**

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas y las reacciones adversas generales se estudian en el capítulo 16.

3.2. Antagonistas 5-HT

Algunos antiserotonérgicos inespecíficos (v. II, E) son útiles en la profilaxis antimigrañosa, si bien sus reacciones adversas han hecho que su uso vaya siendo desplazado en favor de otros grupos farmacológicos. Desde el punto de vista farmacodinámico, la utilidad de estos fármacos parece radicar en el antagonismo de receptores 5-HT_2 a nivel cerebral, que inhibiría la actividad de la 5-HT en la etapa *central* de la fisiopatología de la migraña.

La **metisergida** (v. II, E, 3) es muy eficaz en la profilaxis de la cefalea vascular. Debe iniciarse el tratamiento lentamente, con 0,5 mg por vía oral para ir aumentando poco a poco hasta alcanzar la dosis de 3-8 mg/día, en 3 tomas. Debido a su capacidad de provocar reacciones fibróticas, su uso debe reservarse para casos rebeldes y conviene interrumpir durante un mes cada 3-6 meses de tratamiento.

El **pizotifeno** es efectivo en un amplio grupo de pacientes, pero su uso está limitado por la tendencia al sobrepeso que produce. La dosis de mantenimiento es de 1 mg 3 veces al día.

3.3. Antagonistas del calcio

Dentro de este grupo farmacológico, cuyas características generales se estudian en el capítulo 37, la **flunarizina,** el **nicardipino** y el **nimodipino** son los compuestos más utilizados en la profilaxis antimigrañosa. Las dosis utilizadas son de 10 mg en toma única nocturna para el primer compuesto y de 20 y 30 mg cada 8 horas, para nicardipino y nimodipino, respectivamente.

3.4. Otros

El antidepresivo tricíclico **amitriptilina** (v. cap. 32), empleado a dosis bajas (25-75 mg) posee cierta acción preventiva en la migraña.

BIBLIOGRAFÍA

Advenier C, Queille-Roussel C. Rational use of antihistamines in allergic dermatological conditions. *Drugs* 1989; 38: 634-644.

Barret JE, Vanover KE. 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology* 1993; 112: 1-12.

Bouchelet I, Cohen Z, Case B, Séguéla P, Hamel E. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol* 1996; 59: 219-223.

Brogden RN, Sorkin EM. Ketanserin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in hypertension and peripheral vascular disease. *Drugs* 1990; 40: 903-949.

Dhasmana KM, Zhu YN, Cruz SL, Villalon CM. Gastrointestinal effects of 5-hydroxytryptamine and related drugs. *Life Sci* 1993; 53: 1651-1661.

Dumuis A, Sebben M, Bockaert J. The gastrointestinal prokinetic benzamide derivatives are agonists at the non-classical 5-HT receptor (5-HT_4) positively coupled to adenylate cyclase in neurons. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 1989; 340: 403-410.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland: Sinauer Associates, 1997.

Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(supl): S43-S47.

Grant SM, Langtryl HD, Brogden RN. Ranitidine: An update review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989; 37: 801-870.

Hartig PR. Molecular biology of 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 64-69.

Hollande F, Bali J-P, Magous R. Autoregulation of histamine syntesis through H_3 receptors in isolated fundic mucosal cells. *Am J Physiol* 1993; 265: G1039-G1044.

Hoyer D, Clarke D, Fozard JR, et al. VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.

Janssen PAJ. 5-HT_2 receptor blockade to study serotonin-induced pathology. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 4: 198-206.

Janssens M. Second generation antihistamines. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 1-153.

Kilpatrick GJ, Bunce KT, Tyers MB. 5-HT_3 receptors. *Med Res Rev* 1990; 4: 441-475.

Lagunoff D, Martin TW, Read G. Agents that release histamine from mast cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983, 23: 331-353.

Leurs R, Smith MJ, Timmerman H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 413-463.

McTavish D, Goa KL, Ferrill M. Terfenadine: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1990; 39: 552-574.

Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 307-311.

Pascual J. Farmacoterapia del dolor de cabeza. En: Flórez J, Reig E, eds. *Terapéutica farmacológica del dolor.* Pamplona: Eunsa, 1993.

Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of H_1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 477-497.

Peroutka SJ. Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Synapse* 1994; 18: 214-260.

Saxena PR. 5-Hydroxytryptamine and migraine. En: Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds. *Cardiovascular Pharmacology of 5-hydroxytryptamine.* Dordrecht: Kluver Acad Pub, 1990.

Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H_1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.

Van der Werf JF, Timmerman H. The histamine H_3 receptor: a general presynaptic histaminergic regulatory system. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 159-161.

Wilde MI, Markham A. Ondansetron: A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs* 1996; 52: 773-794.

Yarker YE, Mctavish D. Granisetron. An update of its therapeutic use in nausea and vomiting induced by antineoplasic therapy. *Drugs* 1994; 48: 761-793.

20

Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas

J. V. Esplugues y *P. López-Jaramillo*

I. EICOSANOIDES

1. Definición y características generales

Se engloba bajo esta denominación un conjunto de sustancias (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas, etc.) de acciones fisiológicas diversas o incluso contrapuestas, que poseen la característica común de ser sintetizadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono que contienen 3, 4 o 5 enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-δ-linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico) y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. El *ácido araquidónico* es el precursor más abundante en el ser humano. Los derivados de los otros dos ácidos grasos tienen una presencia menor, aunque manipulaciones dietéticas pueden aumentar sus niveles orgánicos.

El ácido araquidónico se ingiere con la dieta, sobre todo con la carne, o deriva del metabolismo del ácido linoleico y se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular, siendo muy pequeña la concentración de ácido araquidónico libre en la célula. Su liberación de esta estructura se produce como respuesta a un número diverso de estímulos físicos, químicos o mecánicos y su metabolización es inmediata mediante la actuación de tres sistemas enzimáticos principales: *a)* la *ciclooxigenasa*, de cuya actuación proceden los *prostanoides*, término que engloba las **prostaglandinas**, los **tromboxanos** y la **prostaciclina**; *b)* las diversas *lipoxigenasas*, que median la producción, entre otras sustancias, de los **leucotrienos** y las **lipoxinas**, y *c)* el *citocromo P-450*, que origina los denominados productos de la vía de la *epoxigenasa*. Los diferentes eicosanoides no se encuentran almacenados en lugares o células especiales, sino que son sintetizados en la mayoría de las estructuras biológicas como respuesta a estímulos de naturaleza variada, ejerciendo acciones muy localizadas de gran potencia y variedad.

2. Estructura química

Las prostaglandinas (PG), los tromboxanos y las prostaciclinas están formados por un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. La estructura del anillo (fig. 20-1), con diversas sustituciones, es designada por las letras mayúsculas A, B, C, etc.; la posición del OH en el carbono 9 da origen a dos formas: α y β. El subíndice 1, 2 y 3 señala el número de enlaces dobles en las cadenas laterales e identifica el ácido graso precursor; por ejemplo, los derivados del ácido araquidónico forman la serie 2, que es la más importante en el ser humano.

Los leucotrienos (LT) son sustancias que carecen de anillo. Su disposición lineal posee los enlaces dobles propios del ácido graso precursor, cuatro en el caso del ácido araquidónico, si bien tres de ellos están dispuestos de manera conjugada. Su nombre deriva de su estructura química y del hecho de que su síntesis mayoritaria se realiza en los leucocitos. El sitio de oxidación inicial es el carbono 5, por lo que derivan del ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), y se denominan LTA_4, LTB_4, etc. Existen otros derivados eicosanoides con oxidación en posición 12 (12-HPETE) y 15 (15-HPETE).

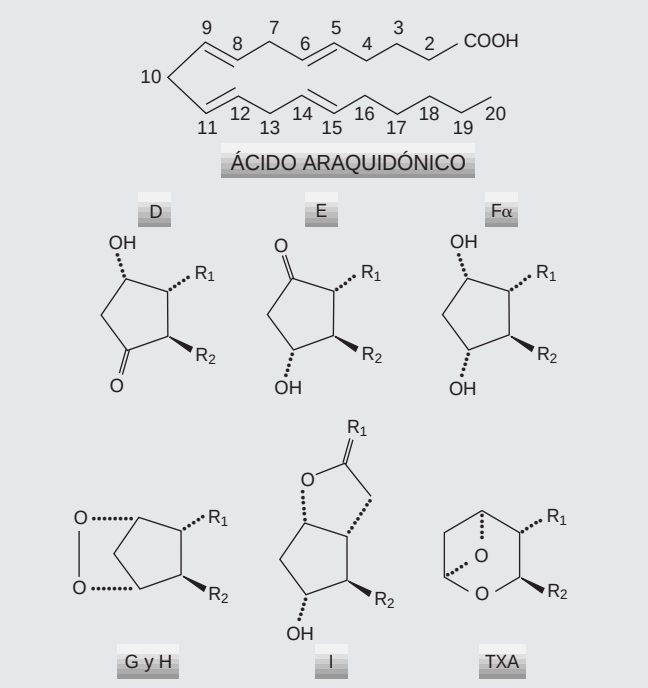


Fig. 20-1. Estructuras del ácido araquidónico, de los anillos fundamentales de las prostaglandinas naturales D, E y F, de los endoperóxidos cíclicos G y H, de la prostaciclina (I) y del tromboxano A (TXA).

3. Biosíntesis y catabolismo

La liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana es el paso limitante que condiciona la velocidad de síntesis de los eicosanoides. Se desencadena como respuesta a estímulos de muy diverso origen: impulso nervioso, antígenos, reacciones inmunitarias, daño celular, isquemia, hormonas, neuropéptidos, etc. Intervienen dos mecanismos diferentes. El primero, catalizado por la fosfolipasa A_2 (fig. 20-2), escinde la estructura de los glicerofosfolípidos liberando el ácido graso y un lisofosfolípido. En el segundo, mediado por la fosfolipasa C, se rompe el fosfolípido en la unión éster-fosfato y se produce 1,2-diacilglicerol, sobre el cual actúan a continuación diversas lipasas que originan ácido araquidónico y glicerol (v. cap. 3 y fig. 3-16).

3.1. Vía de la ciclooxigenasa

a) Características de la ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa se encuentra en la mayoría de las células de los mamíferos y fue la primera enzima microsómica descrito con capacidad de actuar sobre el ácido araquidónico libre. Recientemente se ha comprobado la existencia de dos isoformas de ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2, cuyos aspectos diferenciales están recogidos en la tabla 20-1. Ambas isoenzimas presentan una homología del 60 %; manifiestan valores similares de K_m, los mismos sitios de unión para el ácido araquidónico y lo metabolizan mediante mecanismos similares. Sin embargo, se diferencian en su especificidad de sustrato, pues la COX-2 acepta mayor rango de ellos que la COX-1. Se ha demostrado que los genes encargados de su síntesis son diferentes, de manera que los relacionados con la COX-2 tienen lugares de unión específicos para los glucocorticoides, interleucina 6 (IL-6) y otras citocinas.

La COX-1 es una enzima constitutiva encargada de la síntesis de prostaglandinas implicadas en la homeostasis general y, en consecuencia, está expresada en la mayoría de los tejidos del organismo, si bien los niveles de dicha expresión pueden variar entre los distintos tipos celulares. De igual modo, al parecer los valores de esta enzima se mantienen constantes dentro de una misma población celular, aunque pueden aparecer pequeños incrementos (de dos a cuatro veces) por estímulos hormonales o factores de crecimiento. Además, el grado de expresión basal puede variar entre poblaciones celulares distintas y, a modo de ejemplo, estructuras como el endotelio vascular y las plaquetas se caracterizan por presentar niveles de COX-1 muy elevados.

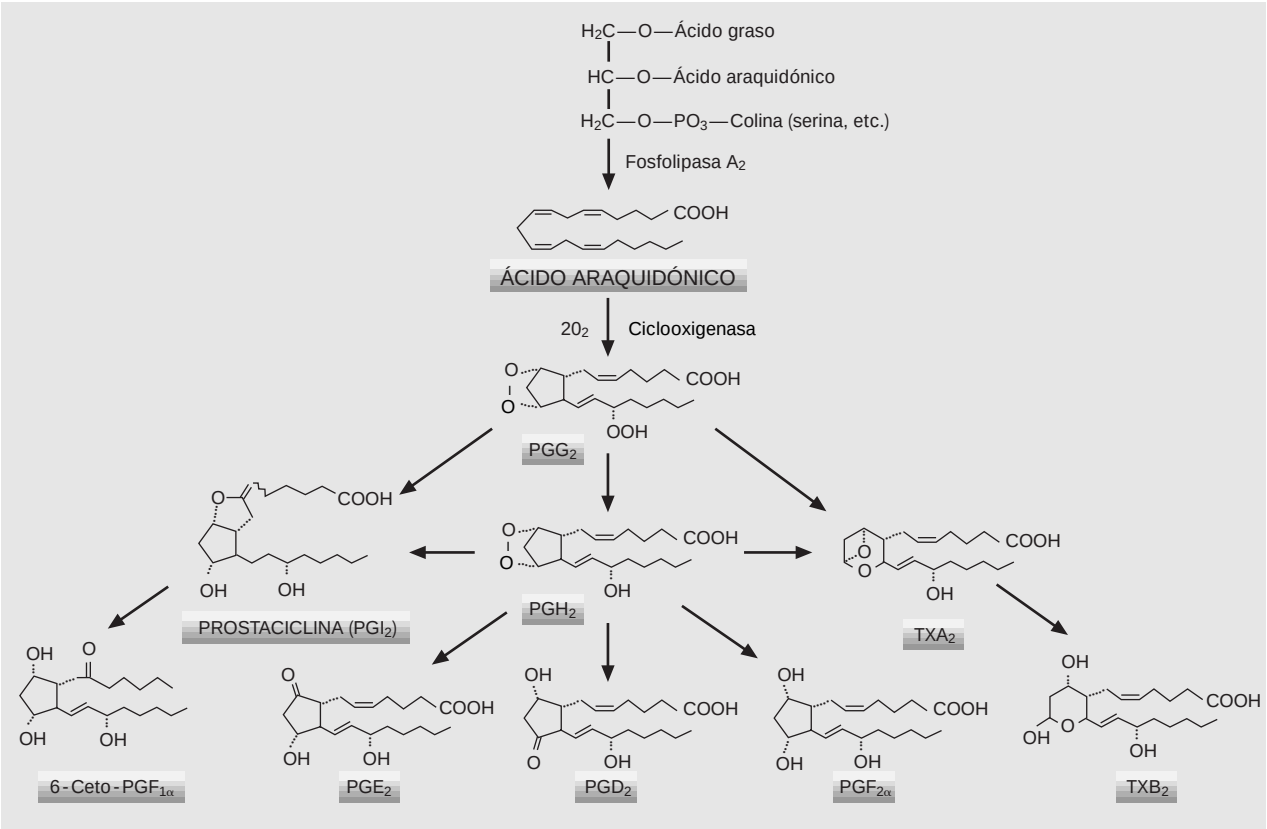


Fig. 20-2. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por ciclooxigenación.

Tabla 20-1. Aspectos diferenciales de la COX-1 y la COX-2

	COX-1	COX-2
ADNc	Cromosoma 9 (22 kb)	Cromosoma 1 (8,3 kb)
ARNm	2,8 kb	4,5 kb
Proteína	600-602 aa	603-604 aa
Homología	Idéntica 60 %, similar 75 %. K_m y $V_{máx}$ para el ácido araquidónico son similares	
Regulación	Constitutiva	Inducible
Rango de expresión	Entre 2 y 4 veces	Entre 10 y 80 veces
Expresión en tejidos	En la mayoría: plaquetas, células endoteliales, estómago, músculo liso, riñón, etc.	Próstata, testículos, cerebro y sinoviocitos durante la inflamación. Folículos en momentos previos a la ovulación Puede expresarse en la mayoría de los tejidos, pero requiere la estimulación previa por factores de crecimiento, citocinas, hormonas o ésteres de forbol Constitutiva en el SNC
Efecto de glucocorticoides	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Papel propuesto para la enzima	Producción de prostaglandinas implicadas en los fenómenos autocrinos y paracrinos de la homeostasia	Producción de prostaglandinas implicadas en: — Inflamación — Crecimiento celular — Regulación de la ovulación

La COX-2, por el contrario, es una isoforma indetectable de forma basal en la mayoría de los tejidos y sólo se encarga de producir prostanoides en los lugares inflamados. Sin embargo, existen algunas excepciones a esta norma y se han encontrado niveles altos de esta isoenzima en la próstata, el timo de recién nacido y en el cerebro. Aunque hasta la fecha sólo se ha estudiado un número limitado de tejidos, parece que la COX-2 puede expresarse en todos siempre y cuando medie un estímulo adecuado del tipo de mitógenos, citocinas y factores tumorales, siendo dicha expresión bloqueada por los corticoides.

Datos recientes sugieren la existencia de un tercer tipo de ciclooxigenasa, la COX-3, de localización cerebral y que sería inhibida selectivamente por el paracetamol.

b) Actuación de la ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa tiene una acción doble sobre el ácido araquidónico (fig. 20-2). Primero se encarga de su ciclación y oxigenación, formando la PGG_2, y después reduce la PGG_2 originando la PGH_2. Ambas prostaglandinas son denominadas de forma genérica *endoperóxidos intermedios* y, aunque químicamente inestables (semivida de 5 min), poseen una intensa actividad biológica. La mayoría de los tejidos son capaces de sintetizar los endoperóxidos intermedios, pero la presencia de uno o varios de sus derivados, así como su abundancia relativa, está determinada por la dotación enzimática particular existente en las células. A partir de la PGH_2 las *endoperóxido-isomerasas* sintetizan PGE_2 y PGD_2, mientras que por reducción se origina $PGF_{2\alpha}$. En algunos tejidos existe una interconversión de PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$ catalizada por una 9-cetorreductasa. Las PGA_2, PGB_2 y PGC_2, todas derivadas de las PGE_2, no se producen en condiciones fisiológicas y se supone que son productos de la síntesis química. La PGH_2 también es el origen de dos compuestos inestables y muy potentes: el tromboxano A_2 (TXA_2), que se crea por la actuación de la *tromboxanosintetasa* y se metaboliza rápidamente (semivida inferior a 3 min) y de forma no enzimática en el tromboxano B_2 (TXB_2), mucho más estable desde un punto de vista químico, pero también biológicamente mucho menos potente. La prostaciclina o PGI_2 es consecuencia de la actuación de la *prostaciclina-sintetasa*, y también se hidroliza con rapidez (semivida inferior a 3 min) en un metabolito inactivo: la 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$.

3.2. Vía de la lipoxigenasa

Las lipoxigenasas (fig. 20-3) constituyen una familia de enzimas citosólicas encargadas de oxidar (sin ciclar) los ácidos grasos poliénicos a la altura del carbono 5 (5-lipoxigenasa), 12 (12-lipoxigenasa) o 15 (15-lipoxigenasa), formando los correspondientes hidroperóxidos lipídicos: HPETE. La 5-lipoxigenasa es la más importante y se localiza sobre todo en células que participan en la respuesta inflamatoria, como los neutrófilos, los eosinófilos, los monocitos macrófagos y los mastocitos.

Al contrario que la ciclooxigenasa, necesita ser activada y ello implica su movilización desde el citoplasma hasta la membrana celular donde, tras unirse a la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (*FLAP*), convierte el ácido araquidónico en ácido 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE). Éste puede ser transformado en ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HETE) o bien en el epóxido 5,6 conocido como leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 tiene una semivida muy corta y, por acción de la leucotrieno-A-hidrolasa se convierte en LTB_4 o, conjugándose con glutatión mediante la glutatión-S-transferasa, origina el LTC_4. El LTD_4 se crea por la separación del ácido glutámico del LTC_4, y el LTE_4 como consecuencia de la posterior pérdida de glicina. La recuperación siguiente del ácido glutámico es el origen del LTF_4. Las sustancias de reacción lenta liberadas en el curso de las reacciones alérgicas e inmunes, que fueron denominadas SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) son una mezcla de LTC_4, LTD_4 y LTE_4, siendo el LTD_4 el compuesto biológico más activo. Al igual que ocurría con las prostaglandinas, las diferentes poblaciones celulares son capaces de producir leucotrienos distintos y, por ejemplo, los eosinófilos humanos producen mayoritariamente LTC_4 mientras que el LTB_4 predomina en los neutrófilos.

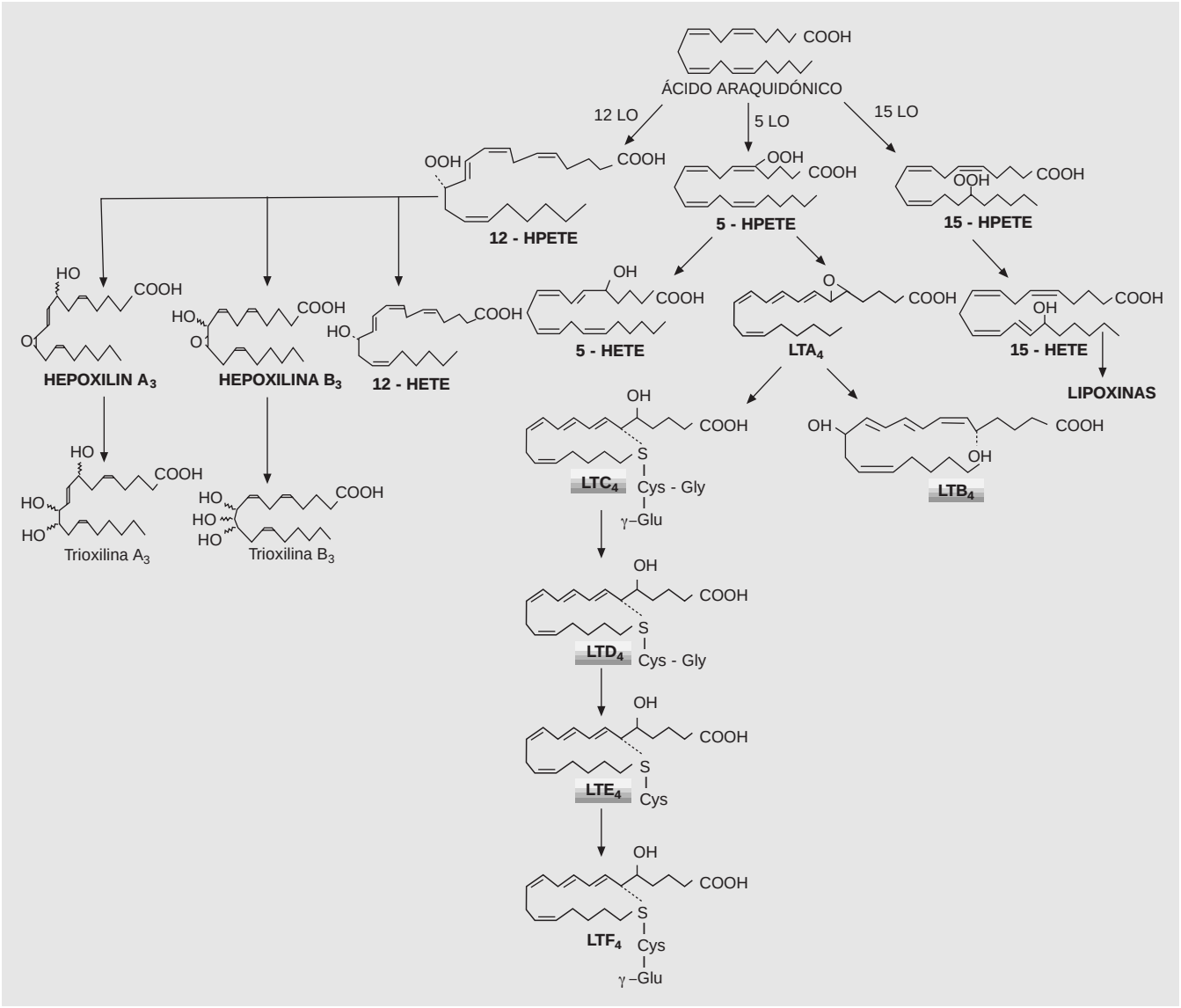


Fig. 20-3. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por la acción de las 5, 12 y 15-lipoxigenasas (v. el texto).

La actuación de la 12-lipoxigenasa sobre el ácido araquidónico (fig. 20-3) produce el 12-HPETE, mientras que la 15-lipoxigenasa sintetiza el 15-HPETE. Ambas sustancias, mediante la actuación de una peroxidasa o de forma no enzimática, originan los correspondientes 12-HETE y 15-HETE. La actuación de una hidroperoxidasa de ácidos grasos sobre el 12-HPETE puede transformarlo en el grupo de hidroxiepóxidos con actividad biológica conocidos como *hepoxilinas* (A y B). Estas sustancias, de papel fisiológico aún poco estudiado, tienen una vida muy breve y son metabolizadas en un conjunto de ácidos trihidróxidos conocidos de forma genérica como *trioxilinas*. De modo similar, las *lipoxinas*, sintetizadas predominantemente en los neutrófilos, son producto de la acción combinada de 15- y 5-lipoxigenasa que originan un compuesto inestable, el 5(6)-epóxido-tetraeno que, a continuación puede convertirse en lipoxina A_4 (LXA_4) o lipoxina B_4 (LXB_4) mediante procesos enzimáticos diferentes.

3.3. *Vía de la epoxigenasa o del citocromo P-450*

La oxidación del ácido araquidónico catalizada por la enzima citocromo P-450 (v. cap. 5) se denomina *vía de la epoxigenasa*. Su acción origina un conjunto variado de ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) e isómeros de los ácidos hidroxieicosatetraenoicos (D-HETE) con mecanismos de acción y efectos muy diferentes a los restantes eicosanoides.

3.4. *Catabolismo*

El catabolismo de los eicosanoides es rápido y activo. Parte de él se realiza en el propio órgano donde se produce su síntesis, en tanto pulmón e hígado metabolizan la fracción que alcanza la circulación general. La catabolización pulmonar es muy rápida y un solo paso basta para inactivar más del 90 % de una dosis exógena de PGE_1, PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$. Sin embargo, este metabolismo también depende de un proceso de captación activa y algunos prostanoides, en particular la PGI_2, no son buenos sustratos para éste y, en consecuencia, no es catabolizada en el pulmón sino que se hidroliza de forma espontánea en la sangre originando 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$. Dos tipos de enzimas intervienen en la inactivación de los derivados de la ciclooxigenasa: las primeras poseen una acción rápida y específica sobre las prostaglandinas, siendo capaces de modificar grupos esenciales por oxidación en C15 o al reducir dobles enlaces. A continuación interviene el segundo grupo de enzimas, de acción más

lenta y con actividad sobre la mayoría de los ácidos grasos, determinando una ω-oxidación y una β-oxidación de las cadenas laterales.

El catabolismo de los leucotrienos está mucho menos definido que el de los productos de la ciclooxigenasa. El LTC_4 se destruye sobre todo en hígado, pulmón y riñones por una doble vía, al poder convertirse en LTE_4 o ser oxidado y originar un derivado sulfóxido. En el caso del LTB_4, parece que es modificado en el neutrófilo, mediante una ω-oxidación por enzimas intracelulares de escasa especificidad.

4. Mecanismo de acción y receptores

La acción de los eicosanoides es consecuencia de su interacción con diversos receptores específicos localizados en las membranas celulares y asociados a proteínas G. En el caso de las prostaglandinas, los receptores se denominan de acuerdo con la prostaglandina natural por la que muestran mayor afinidad dividiéndose en cinco clases y diversos subgrupos (tabla 20-2). En la mayoría de los casos, la estimulación de estos receptores activa el sistema adenililciclasa, con el consiguiente incremento en los niveles de AMPc, o la fosfolipasa C, aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular y diacilgliceroles (v. cap. 3).

La caracterización de receptores para los leucotrienos está mucho menos definida. Se admite la existencia de un receptor común LTD_4/LTE_4, cuya activación estimularía la fosfolipasa C modulando tanto la producción de inositoltrifosfato, como la movilización del Ca^2 y la génesis de metabolitos del ácido araquidónico con funciones de segundos mensajeros intracelulares. Los estudios con radioligandos también sugieren la presencia de receptores LTB_4 y LTC_4 capaces de aumentar la producción de inositoltrifosfato. La actividad biológica de otros metabolitos de la vía de la lipoxigenasa y la epoxigenasa (HETE, lipoxinas, etc.) no parece que está mediada por receptores convencionales.

5. Funciones fisiopatológicas

Los eicosanoides son producidos por casi todas las células, estando involucrados por lo tanto en la mayoría de las funciones orgánicas. La descripción detallada de todas sus acciones excedería el objetivo del presente capítulo y en consecuencia sólo se hará referencia a las que se consideran más importantes (tabla 20-3). Las funciones de los derivados de la ciclooxigenasa están mejor caracterizadas ya que se han estudiado durante un mayor período de tiempo. En un principio, el papel de los leucotrienos parecía que se limitaba a mediar numerosos cuadros fisiopatológicos (asma, bronquitis crónica, fibrosis quística, shock séptico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal e isquemia miocárdica) y sólo en fecha reciente empezó a conocerse su posible papel fisiológico en aspectos de la respuesta inflamatoria y, sobre todo, en la transmisión nerviosa. La función de los derivados de la epoxigenasa está aún poco definida por lo que sólo se enunciarán algunas de sus posibles acciones en un apartado específico, sin entrar en consideraciones de tipo fisiopatológico.

5.1. Inflamación

Los eicosanoides son liberados en respuesta a múltiples estímulos agresivos y contribuyen a los síntomas de la inflamación en sus primeras dos fases: la vasodilatación aguda, acompañada de incremento de la permeabilidad, y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Estas células, a su vez, convenientemente estimuladas, generan y liberan más eicosanoides (tabla 20-4). Los derivados de la vía de la ciclooxigenasa (fundamentalmente, las prostaglandinas del tipo E y la PGI_2) favorecen la vasodilatación prolongada y aumentan el flujo sanguíneo en la microcirculación, al mismo tiempo que potencian la acción de otros mediadores, como bradicinina y serotonina, capaces de incrementar la permeabilidad vascular y activar las terminaciones nerviosas. Asimismo, favorecen la acción permeabilizadora del complemento. Las prostaglandinas no son capaces de lesionar por sí mismas los tejidos, si bien la prostaglandina E_2 producida por el tejido sinovial articular favorece directamente la resorción ósea, la cual tiene importancia en la artritis reumatoidea y metástasis óseas.

Los derivados de la vía de la lipoxigenasa se forman y son liberados en neutrófilos, eosinófilos y macrófagos convenientemente estimulados. El LTB_4 ejerce una poderosa actividad quimiotáctica que favorece la concentración de neutrófilos, su desgranulación, agregación y adherencia a las paredes de las vénulas poscapilares. Como ya se ha indicado, el LTB_4 también produce hiperalgesia en presencia de neutrófilos. Tanto el LTB_4 como el LTC_4 y LTE_4 aumentan la permeabilidad vascular y la permeabilidad plasmática (tabla 20-3).

Es posible que las lipoxinas, que muestran cierta capacidad quimiotáctica, contribuyan a la acumulación de leucocitos. Sin embargo, la LXA_4 no tiene efecto alguno sobre el reclutamiento celular o el incremento en la permeabilidad vascular. Frente a estas acciones claramente proinflamatorias, las prostaglandinas de tipo E pueden producir otras antagónicas, como la inhibición de la producción de interleucina 1 y de la formación de leucotrienos y radicales superóxido por parte de los polimorfonucleares, así como de la proliferación de linfocitos T.

5.2. Células sanguíneas

Los eicosanoides ejercen importantes acciones sobre las *plaquetas* (tablas 20-1 y 20-2). La PGI_2, sintetizada por

Tabla 20-2. Subtipos de receptores prostaglandínicos con los ligandos más activos

Receptor y proteína efectora	PG más activa	Respuesta habitual	
		Músculo liso	Plaquetas
DP (G_s)	PGD_2	Relaja	Inhibe
EP_1 (G_q)	PGE_2	Contrae	—
EP_2 (G_s)	PGE_2	Relaja	—
EP_3 (G_q/G_s)	PGE_2	[a]	—
FP (G_q)	$PGF_{2\alpha}$	Contrae	—
IP (G_s)	PGI_2	Relaja	Inhibe
TP_α (G_q)	TXA_2/PGH_2	—	Agrega
TP_τ (G_q)	TXA_2/PGH_2	Contrae	—

[a] Inhibe la contracción provocada por estimulación eléctrica.

Tabla 20-3. Principales efectos farmacológicos de los eicosanoides

	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	PGI_2	TXA_2	LTB_4	LTC_4-LTD_4
Músculo liso						
Bronquial	Relaja	Contrae	Relaja	Contrae	Contrae	Contrae
Uterino	Relaja (no grávido) Contrae (no grávido)	Contrae	Relaja	—	Contrae	Contrae
Gastrointestinal	Contrae (longitudinal) Relaja (circular)	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae
Vascular	Relaja	Varía según el vaso	Relaja	Contrae	Nula o contrae	Nula o contrae
Sistemas						
Cardiovascular	Vasodilatador ↓ PA Taquicardia ↑ Gasto cardíaco	Vasoconstrictor Bradicardia ↑ Gasto cardíaco	Vasodilatador ↓↓ PA Taquicardia	Vasoconstrictor	—	Nulo o vasoconstrictor ↑ Permeabilidad vascular
Sangre	↓ Agregación plaquetaria ↓ Función leucocitaria	—	↓ Agregación plaquetaria	↑↑ Agregación plaquetaria	↑ Función leucocitaria	
Renal	↑ Flujo sanguíneo ↑ Diuresis y natriuresis ↑ Secreción renina	↓ Flujo sanguíneo ↓ Diuresis	↑ Flujo sanguíneo ↑ Diuresis y natriuresis ↑ Secreción de renina	↓ Flujo sanguíneo	—	—
Digestivo	↓ Producción ácida Citoprotector Acelera el tránsito ↑ Secreción de líquidos	Acelera el tránsito ↑ Secreción de líquidos	Acelera el tránsito ↓ Secreción de líquidos	↑ Lesión mucosa	↑ Lesión mucosa	↑ Lesión mucosa
Nervioso	↑ Fiebre ↓ Umbral del dolor	—	↓ Umbral del dolor	—	↓ Umbral del dolor	Modula la actividad neuronal

el endotelio vascular, es uno de los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria *in vivo* e *in vitro* y, además, potencia la actividad de otros antiagregantes, como el óxido nítrico (NO). Por el contrario, la activación de las plaquetas conlleva un importante aumento en la producción de proagregantes como la PGH_2 y, sobre todo, el TXA_2 (v. cap. 46). La PGD_2 y la PGE_1 inhiben la agregación, y el efecto de la PGE_2 varía con la dosis, ya que a dosis bajas favorece la agregación mientras que a dosis altas la inhibe. Aunque los productos de la lipoxigenasa son los más abundantes tras la metabolización del ácido araquidónico en las plaquetas, aún no se ha aclarado su papel biológico.

La acción de los eicosanoides sobre las células de la serie blanca cobra gran relevancia por su repercusión sobre los fenómenos inflamatorios e inmunitarios. Por una parte, el LTB_4, que es el principal eicosanoide sintetizado en el neutrófilo estimulado, ejerce una poderosa actividad quimiotáctica que abarca los polimorfonucleares, los eosinófilos y los monocitos; favorece además la agregación de los polimorfonucleares y estimula su desgranulación y la generación de radicales superóxido. Incluso llega a facilitar su adhesividad al endotelio vascular y su migración a través del endotelio, merced a la interacción entre integrinas y demás moléculas que intervienen en la adhesividad de los leucocitos y endotelio. Esta potente acción contribuye notablemente a promover la liberación local de mediadores que amplifican de este modo el fenómeno inicial y contribuyen a producir los fenómenos inflamatorios. Téngase presente también el papel de otros muchos mediadores celulares que intervienen en el fenómeno inflamatorio y la función de las moléculas adhesivas en los procesos de migración transcapilar (v. cap. 22).

Tabla 20-4. Funciones de los eicosanoides en la inflamación aguda

Mediador	Permeabilidad microvascular	Tono microvascular	Dolor	Quimiotaxis
TXA_2	±	Aumento		
$PGF_{2\alpha}$	Ligera reducción	Aumento		
PGE_2	Aumento	Reducción	Duradero. Hiperalgesia	Quimiocinesis
PGI_2	Aumento	Reducción	Intenso, corto	Quimiocinesis
PGD_2	Aumento	Reducción		Quimiocinesis
LTB_4	Aumento en presencia de neutrófilos	Reducción	Hiperalgesia, en presencia de neutrófilos	Muy intensa quimiotaxis sobre neutrófilos y eosinófilos
LTC_4	Aumento ligero	Aumento		
LTD_4	Aumento	Reducción		

En cambio, las prostaglandinas son capaces de inhibir la proliferación y la función de los linfocitos, moderando así la respuesta inflamatoria. Concretamente, la PGE_2 impide la liberación de leucotrienos y de radicales superóxido por parte de los polimorfonucleares e impide la activación de los linfocitos B y T, reduciendo así su capacidad de producir anticuerpos y linfocinas, respectivamente.

5.3. Sistema cardiovascular

La pared vascular produce múltiples prostaglandinas, en especial PGE_2, PGI_2 y 6-ceto-PGE_1. El carácter vasodilatador, con algunas excepciones según el territorio, de estas sustancias es importante para mantener la canalización de las arteriolas precapilares, los esfínteres y las vénulas poscapilares frente a la acción de los distintos vasoconstrictores circulantes. La función cardíaca no se ve muy afectada por los distintos eicosanoides y las posibles modificaciones aparecidas tras su administración exógena son casi siempre consecuencia de sus efectos vasculares. La PGI_2 de la pared vascular, como sustancia vasodilatadora y antiagregante, sería el contrapeso de la PGH_2 y, sobre todo, del TXA_2 plaquetario, potente proagregante y constrictor vascular. La relación de estos dos derivados de la ciclooxigenasa es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea y la alteración del delicado equilibrio PGI_2/TXA_2 determina el comienzo de la formación de trombos (v. cap. 45).

La acción de los endoperóxidos intermedios PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$ varía según el territorio vascular. En la mayoría de los casos, los endoperóxidos provocan una vasoconstricción inicial directa, seguida de una vasodilatación por conversión en PGE_2 y PGI_2. La PGD_2 dilata los territorios vasculares renales y coronarios a dosis bajas, y los contrae a dosis mayores. La $PGF_{2\alpha}$ contrae las arterias y venas pulmonares, así como la mayoría de las venas superficiales. El LTC_4 y el LTD_4 contraen las arterias coronarias, pulmonares y mesentéricas, careciendo de efectos sobre otros grandes territorios vasculares. Su efecto es particularmente acusado sobre los vasos arteriovenosos de menor calibre y los capilares, donde dosis bajas ocasionan un importante aumento de la permeabilidad endotelial y condicionan una extravasación plasmática intensa capaz de desencadenar una acusada hipotensión sistémica.

5.4. Pulmón

El pulmón es asiento de importantes procesos inflamatorios e inmunitarios, los cuales se expresan con frecuencia en forma de actividad constrictora de los grandes y pequeños bronquios, y de edema de la mucosa de las vías respiratorias. No siempre es fácil distinguir si los eicosanoides liberados lo son en la pared bronquial, en los mastocitos del tejido intersticial, en los vasos pulmonares o en células que llegan hasta el área pulmonar desde otros sitios. El TXA_2 y la $PGF_{2\alpha}$ son broncoconstrictores, aumentan la secreción bronquial y se forman sobre todo en el parénquima pulmonar. La PGI_2, producida en el tejido vascular, no modifica el tono bronquial normal, pero previene el efecto constrictor de otras sustancias. La PGE_2, sintetizada en el árbol bronquial, posee un efecto broncodilatador y al parecer disminuye la secreción bronquial; sin embargo, administrada por aerosol causa broncoconstricción mediada por la estimulación de las fibras nerviosas aferentes pulmonares de tipo C. Los pacientes asmáticos presentan una sensibilidad muy aumentada a los efectos de la $PGF_{2\alpha}$, mientras que las acciones de la PGI_2 y PGE_2 sobre el músculo liso bronquial se ven modificadas. La PGD_2, cuya acción broncoconstrictora es tres veces superior a la de la $PGF_{2\alpha}$, se produce en los mastocitos pulmonares, liberándose en los asmáticos tras contacto con un antígeno.

Pero son los HETE, en particular el 15-HETE, los metabolitos del ácido araquidónico más abundantes en el tejido pulmonar, donde ocasionan un aumento moderado del tono y de la secreción bronquial. El LTC_4, el LTD_4 y el LTE_4 también son producidos en los mastocitos y su síntesis es la responsable de los fenómenos de reducción del calibre y aumento de la secreción mucosa bronquial durante las crisis alérgicas; los asmáticos muestran una especial sensibilidad a sus efectos contracturantes (v. cap. 42). El LTE_4 provoca una constricción bronquial inferior a la producida por LTC_4 y LTD_4, aunque de mayor duración. La LTA_4 ocasiona una profunda y duradera contracción del músculo liso bronquial, pero no se ha podido determinar su relación con el broncospasmo alérgico.

5.5. Riñón

El riñón humano produce un número diverso de prostaglandinas, más en la médula que en la corteza renal, con

acciones divergentes sobre flujo sanguíneo y la producción de orina. La PGE_2, la PGI_2 y la PGD_2 son vasodilatadoras, aumentan el flujo facilitando la diuresis y la eliminación de Na^+ y K^+, y generan la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Además, la PGE_2 reduce la reabsorción de agua estimulada por la hormona antidiurética en la porción ascendente del asa de Henle. Los endoperóxidos cíclicos, el TXA_2 y la $PGF_{2\alpha}$ son preferentemente vasoconstrictores, inhibiendo el flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

La síntesis intrarrenal de prostaglandinas y tromboxanos es estimulada por diversos factores, destacando algunos péptidos (angiotensina II, vasopresina), circunstancias patológicas (isquemia renal, obstrucción ureteral, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardíaca, etc.) y algunos fármacos como los diuréticos del asa (furosemida). En general, la producción de PGE_2 y PGI_2 es aumentada por factores que reducen el flujo sanguíneo renal. La acción combinada de las diversas prostaglandinas se dirige a regular la resistencia vascular renal, no tanto en circunstancias basales como cuando se encuentra alterada, y se acepta que tienen un papel protector que facilita un adecuado nivel de filtración glomerular y flujo plasmático intrarrenal, manteniendo un intercambio apropiado de Na^+ y agua. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta especialmente perjudicial en enfermos cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II (v. cap. 22).

5.6. Sistema nervioso

Las prostaglandinas al parecer desempeñan un importante papel en la génesis de la *fiebre*. La hipertermia aparece en un número elevado de procesos patológicos acompañando a la producción de pirógenos bacterianos o endógenos. En estos cuadros existe una importante formación de citocinas, determinantes de un aumento en la síntesis de prostaglandinas en el sistema ventriculocerebral o en el área preóptica del hipotálamo anterior. La aparición de fiebre se debe a la activación coordinada de los mecanismos productores de calor y a la inhibición de los que tienden a disiparlo, sin que pueda afirmarse que las prostaglandinas intervengan en el control fisiológico de la termorregulación (v. cap. 22).

En el SNC humano se sintetizan la PGE_2 y la $PGF_{2\alpha}$, pero no hay PGD_2. Tampoco se sintetiza TXA_2, salvo en reacciones inflamatorias o autoinmunes, en cuyo caso será de origen leucocitario, o de síndromes de agregación plaquetaria o de microémbolos, cuyo origen será plaquetario. La PGI_2 es sintetizada en pequeña cantidad, pero su origen es preferentemente vascular.

El principal sistema enzimático encargado de metabolizar el ácido araquidónico en el SNC es el de la 12-lipoxigenasa. Su síntesis sería iniciada por la activación de un número diverso de receptores en la membrana neuronal y sus acciones consisten en la modulación de la actividad de los canales de K^+ y la inhibición de la actividad proteín-cinasa II Ca^{2+}-calmodulina-dependiente. En consecuencia, provocan inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores, como noradrenalina, histamina, etc. Además, algunos de sus metabolitos desempeñan un importante papel como segundos mensajeros intraneuronales (hepoxilina A) o como factores de sincronización en la función de un conjunto neuronal (12-HPETE). También existe actividad de la 5-lipoxigenasa en el tejido nervioso y los leucotrienos resultantes pueden regular la actividad de diferentes canales iónicos de la membrana.

En el sistema nervioso periférico, la PGE_2, la PGE_1 y la PGI_2, ya sean liberadas por estímulos variados de naturaleza lesiva o administradas de forma parenteral, a dosis muy pequeñas sensibilizan las *terminaciones nociceptivas* sin producir dolor de forma directa. Esta actuación, evidente sobre todo en los receptores de las fibras sensoriales aferentes de tipo C, se caracteriza por incrementos en la intensidad y duración de la sensación de dolor *(hiperalgesia)* provocada por estímulos como el calor, la presión o distensión, o por potenciación en la actuación de otros mediadores, como la bradicinina, la histamina, etc. La PGI_2 provoca dolor de manera inmediata, pero de duración corta, mientras que la PGE_2 induce dolor e hiperalgesia de larga duración. Entre los leucotrienos, el LTB_4 produce hiperalgesia, pero mediante una acción indirecta, ya que parece que requiere la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

5.7. Sistemas reproductor y endocrino

El hecho de que la primera descripción sobre las prostaglandinas fuera en el semen es reflejo de la alta concentración y variedad de estos productos, la mayor de todo el organismo, en este fluido orgánico (unos 300 µg/ml). También se han aislado en el aparato reproductor femenino, como en el endometrio del que son liberados al líquido menstrual, y en el líquido amniótico. La mucosa vaginal muestra gran capacidad para absorber prostaglandinas que, tras el coito, pueden influir sobre el transporte del esperma, regular los cambios en el flujo sanguíneo en las mucosas genitales y modular la motilidad de las trompas o el transporte del huevo. La capacidad inmunosupresora de las prostaglandinas de tipo E presentes en el semen ha sido evaluada en fecha reciente, considerándose de gran importancia para la funcionalidad del cigoto en los primeros momentos de la concepción.

El efecto de las prostaglandinas sobre el útero varía según el estado hormonal. En el útero no grávido, las prostaglandinas del tipo F contraen la musculatura, acción acentuada a medida que se acerca la menstruación y supuestamente responsable de diferentes cuadros dismenorreicos. Por el contrario, las prostaglandinas de tipo E relajan el útero sobre todo al aproximarse la ovulación. En el útero grávido, en cambio, la mayoría de las prostaglandinas, salvo la PGI_2, producen contracción y la sensibilidad a sus efectos aumenta conforme se acerca el momento del parto. Este efecto se correlaciona con un aumento en su síntesis por la placenta y determinados tejidos fetales. Los inhibidores de la ciclooxigenasa prolongan el tiempo de gestación, detienen el parto prematuro y aumentan la duración del parto a término; esto ha permitido sugerir un posible papel de las prostaglandinas como inductor fisiológico del parto o, al menos, como factor de ayuda en las contracciones provocadas por la oxitocina.

Un aspecto descrito recientemente es la capacidad de la PGE_1, inyectada en los cuerpos cavernosos del pene, de generar una prolongada

erección en individuos con impotencia no debida a trastornos vasculares o alteraciones de la estructura anatómica del cuerpo cavernoso. Esta acción, atribuida a su marcado efecto vasodilatador en este territorio, la convierte en una de las alternativas más prometedoras para el manejo farmacológico de este problema clínico.

En los órganos endocrinos las prostaglandinas aparecen como mediadores importantes entre estímulos de tipo nervioso o humoral y la capacidad secretora de las células. Las prostaglandinas de tipo F facilitan la secreción de ACTH y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ desempeña un papel destacado como mediador de la influencia noradrenérgica sobre la liberación LH/RH. Las prostaglandinas de tipo E disminuyen la lipólisis y muestran efectos similares a la insulina, aunque de menor intensidad, sobre el metabolismo hidrocarbonado.

5.8. *Tracto gastrointestinal*

La administración de dosis altas de prostaglandinas de tipo E y PGI_2 inhibe la *producción de ácido clorhídrico* y *pepsina* por el estómago. A dosis más fisiológicas, estas prostaglandinas actúan como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de moco y bicarbonato, y ejercen efectos protectores frente a las acciones lesivas de un elevado número de agentes ulcerógenos. Las prostaglandinas son sintetizadas de forma continua por la mucosa y su producción aumenta como respuesta a la agresión. Este hecho y el que la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa sea una de las principales causas de erosiones gastrointestinales sugieren un papel fisiológico de las prostaglandinas de tipo E y de la PGI_2 en el mantenimiento de la integridad del epitelio digestivo (v. cap. 45).

Por el contrario, un aumento en la síntesis de TXA_2 y leucotrienos, en particular el LTC_4, acompañan a los fenómenos ulcerativos que aparecen en multitud de modelos experimentales, proponiéndose como causa de algunos tipos de ulceración péptica o de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su acción lesiva sería consecuencia de la reducción en el riego sanguíneo mucoso, de la vasoconstricción y la extravasación plasmática, y de la activación de fenómenos inmunitarios.

Los eicosanoides también desempeñan un importante papel en la regulación de la *motilidad gastrointestinal*. Las fibras longitudinales digestivas son contraídas por las prostaglandinas de tipos E y F, en tanto que el músculo circular es relajado por las prostaglandinas de tipo E y contraído por las de tipo F. Los endoperóxidos, el TXA_2 y la PGI_2, las contraen, pero con menos potencia que las prostaglandinas de los tipos E y F. Los leucotrienos tienen potentes efectos contráctiles. Las prostaglandinas de tipos E y F, y algunos derivados de la 5-lipoxigenasa reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, aumentando las secreciones de agua y electrólitos. La activación de su síntesis se ha propuesto como causa de diarreas y trastornos motores durante episodios inflamatorios e infecciosos gastrointestinales.

6. Utilización clínica de los eicosanoides

Las poderosas acciones biológicas de los eicosanoides inducen a aprovechar sus posibilidades terapéuticas mediante la utilización de los propios productos o de análogos sintéticos más manejables. Al mismo tiempo, su participación en procesos patológicos incita a utilizar inhibidores de su síntesis o antagonistas competitivos de sus receptores con la esperanza de frenar mecanismos patogénicos. Sin embargo, dada la ubicuidad de estos productos y la multiplicidad de sus acciones, no es fácil conseguir una actuación selectiva y circunscrita a un órgano o grupo celular concreto.

6.1. *Prostaglandina E_1*

a) *Alprostadil*

Está indicado para mantener abierto el *ductus arteriosus* en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos y que dependen de la apertura del *ductus* para sobrevivir hasta que sea realizada la cirugía paliativa. La dosis inicial ordinaria es de 50-100 ng/kg/min en infusión IV o IA constante, reduciendo a continuación la dosis lo más posible, pero manteniendo los efectos deseados. En recién nacidos, las reacciones adversas más frecuentes son la producción de rubor, apnea, hipotensión, bradicardias o taquicardias, fiebres y convulsiones. También se han descrito casos de paro cardíaco, edema, diarreas, coagulación intravascular diseminada y trastornos motores de origen nervioso. La mayoría de estos efectos desaparecen con rapidez al suspender el tratamiento.

b) *Misoprostol*

Análogo sintético de la PGE_1 empleado en el tratamiento de las lesiones erosivas gastrointestinales (v. cap. 45). Se administra por vía oral en el control de la úlcera gastroduodenal (200 µg, 4 veces al día durante un período de 4-8 semanas) o en la prevención de las lesiones gastrointestinales provocadas por AINE (200 mg, 2-4 veces al día). A estas dosis, tienen un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica y protector de la mucosa. La inducción de diarrea es su efecto adverso más frecuente; también se ha descrito la aparición de náuseas, cefaleas, vértigos y dolor abdominal. Por sus efectos uterinos, no debe administrarse en mujeres embarazadas o con posibilidades de quedar embarazadas durante el tratamiento con misoprostol.

6.2. *Prostaglandina E_2: dinoprostona*

Es empleada terapéuticamente como agente oxitócico en la inducción de parto, expulsión del feto muerto, tratamiento de la mola hidatiforme y aborto espontáneo. Se administra por vía oral (0,5 mg como dosis inicial, continuada con 1-1,5 mg/hora cada hora hasta una dosis terapéutica máxima de 4-5 mg) o por vía IV (250-500 ng/min durante 30-60 min, manteniendo o elevando la dosis según la respuesta hasta un máximo de 4 mg/min). Su administración endocervical (0,5 mg en 2,5 ml de solución salina) se ha generalizado como agente facilitador de la maduración del cuello en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción. También se emplea la dinoprostona en la provocación de abortos durante el primero y el segundo trimestres del embarazo, administrándose en dosis elevadas por la vía intra o extraamniótica. La incidencia de efectos secundarios depende de la vía de administración y de la dosis utilizada. Los más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión arterial. Más raramente aparecen síntomas transitorios de origen vagal, como ruborización, mareos, cefaleas y escalofríos. Cuando se administra IV puede aparecer irritación local, eritema, pirexia y leucocitosis; estas manifestaciones revierten al cesar el tratamiento. Puede potenciar los efectos de la oxitocina y se recomienda no emplear ambas sustancias de forma simultánea sin un adecuado control de la actividad uterina. En algunos casos, su empleo para provocar abortos con dosis altas ha ocasionado rotura uterina o desgarro cervical. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma o asma.

6.3. *Prostaciclina: epoprostenol*

Se trata de una prostaciclina (PGI_2) de síntesis empleada como alternativa a la heparina en la diálisis renal cuando existe un elevado riesgo de problemas hemorrágicos, o en las distintas técnicas de circulación extracorpórea, por su potente actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. Su uso está limitado al ambiente hospitalario administrándose como perfusión IV continua (5 ng/kg/min antes de la diálisis y durante toda la duración de ésta) (v. cap. 46). Sus efectos adversos

más frecuentes son la aparición de cefaleas y síntomas gastrointestinales. También se ha descrito la existencia de dolor mandibular, laxitud, enrojecimiento en el lugar de infusión, dolor torácico e hipotensión cuando se infunden dosis elevadas.

6.4. *Inhibidores de la ciclooxigenasa*

Este grupo está representado por los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), descritos con detalle en el capítulo 22.

6.5. *Antagonistas e inhibidores de la síntesis del tromboxano*

El TXA_2 es uno de los principales productos de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico plaquetario y, actuando sobre receptores específicos TXA_2/PGH_2, desempeña un papel crucial en la iniciación del trombo arterial y en la formación del tapón plaquetario. Es también un poderoso broncoconstrictor y vasoconstrictor arterial y venoso, discutiéndose su participación en el asma bronquial, en fenómenos espásticos vasculares (infarto coronario, angina inestable, trastornos arteriales oclusivos periféricos y síndrome de Raynaud), así como en el shock endotóxico y en el síndrome del pulmón tóxico, en los que se ha comprobado un aumento de las concentraciones de TXA_2.

En la actualidad coexisten diversos intentos de modular farmacológicamente su función. El más antiguo consistió en la búsqueda de inhibidores de la tromboxano-sintetasa (dazoxibén, OKY046), la enzima que convierte la PGH_2 en TXA_2. En estudios preliminares al disminuir la producción de TXA_2 aumentaba la formación por las plaquetas de otros derivados prostaglandínicos como la $PGF_{2\alpha}$, la PGE_2 o la PGD_2, y además, el exceso de endoperóxidos cíclicos plaquetarios era captado por las células endoteliales y empleado en la síntesis de PGI_2. A pesar de estas interesantes premisas experimentales, los ensayos clínicos realizados con los diferentes inhibidores de la tromboxano-sintetasa han sido desalentadores. La razón de este fracaso se atribuye a la acumulación de PGH_2 que acompaña a la disminución en la síntesis de TXA_2. Este endoperóxido muestra gran especificidad por el receptor TXA_2/PGH_2, en algunos casos superior al del propio TXA_2, y sería capaz de producir una vasoconstricción y agregación plaquetaria que ocultaría los efectos del bloqueo farmacológico de la enzima.

Los antagonistas del receptor TXA_2/PGH_2 (**daltrobán, sulotrobán,** etc.) representan un segundo tipo de sustancias con capacidad para modificar la función del TXA_2. Estos fármacos impedirían las acciones del TXA_2 y la PGH_2 sobre los receptores localizados en plaquetas y los vasos sin modificar la síntesis prostaglandínica. Clínicamente son capaces de inhibir la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de hemorragia en individuos normales o con arteriosclerosis. Sin embargo, no presentan efectos beneficiosos en el control de la angina estable o en la prevención de la reestenosis postangioplastia (v. cap. 46).

La combinación de inhibición de la tromboxano-sintetasa y antagonismo de los receptores evitaría, en teoría, los problemas encontrados cuando se utilizan cada una de estas posibilidades por separado. Se han obtenido sustancias (**picotamida** o **ridogrel**) que combinan ambas propiedades y los resultados clínicos descritos hasta ahora al parecer confirman las suposiciones teóricas (v. cap. 46).

6.6. *Antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrienos*

La caracterización de las importantes acciones mediadas por los leucotrienos ha sido acompañada de un intenso esfuerzo para obtener sustancias capaces de inhibir la producción o antagonizar las acciones de estos eicosanoides. La obtención de antagonistas del receptor LTD_4 potentes y selectivos ha sido el principal exponente de esta búsqueda, existiendo sustancias, como el MK0571 o el ICI204219, que se emplean experimentalmente en el tratamiento del asma bronquial. Su ingesta produce broncoconstricción en personas con cuadros asmáticos leves. Sin embargo, la reducen cuando está causada por ejercicio o exposición a antígenos, y logrando que con menores dosis de agonistas β_2 se consiga su control.

Los inhibidores de la 5-lipoxigenasa representaron una segunda aproximación a este problema y frente a los antagonistas de receptores presentan la ventaja de inhibir también la producción de LTB_4, un importante activador de leucocitos y linfocitos, y posibilita su uso en enfermedades donde la inflamación es un componente principal, por ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, a pesar del gran número de inhibidores de la 5-lipoxigenasa descritos, pocos han llegado a ser evaluados en ensayos clínicos por su escasa especificidad. El descubrimiento del MK0886, fármaco que sin inhibir directamente la 5-lipoxigenasa previene su activación al inutilizar la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), representó una novedosa aproximación al problema que, hasta la fecha, no ha dado resultado.

II. ÓXIDO NÍTRICO

1. Definición y síntesis

En la década de los ochenta, Furchgott descubrió que la relajación de ciertas arterias, provocada por la aplicación de acetilcolina, era debida a la liberación de una sustancia de origen endotelial que difundía hasta las células musculares lisas de la pared arterial y que fue denominada *factor relajante derivado del endotelio (EDRF)*. Con posterioridad, el EDRF fue caracterizado como óxido nítrico (NO), un radical libre con una semivida de 3 a 5 seg y que rápidamente es neutralizado por la hemoglobina, el azul de metileno o los aniones superóxido. El NO es de naturaleza gaseosa y es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina gracias a la actuación de una enzima citosólica denominada *NO-sintasa* (NOS) (fig. 20-4). Esta enzima pertenece a la familia de las flavoproteínas, tiene cierta homología con las reductasas del citocromo P-450 y de ella se han descrito dos isoformas que han sido ya clonadas. La primera es la *NO-sintasa constitutiva*, que es dependiente de calcio y calmodulina e insensible a los efectos de los glucocorticoides, y libera cantidades pequeñas (picomoles) de NO de forma intermitente por períodos cortos (de segundos a minutos). Existen dos variedades de NOS constitutiva cuyas características bioquímicas son similares, pero que difieren en su localización y en la función realizada por el NO producido por ellas. La *NO-sintasa endotelial* (NOSe) está localizada preferentemente en las células endoteliales, plaquetas y mesangiales renales, y está involucrada en la regulación de la homeostasia vascular. La *NO-sintasa neuronal* (NOSn) es de localización nerviosa, tanto central como periférica, y es productora de un NO que actúa como neurotransmisor (tabla 20-5).

La segunda isoforma es la *NO-sintasa inducible* (NOSi), inicialmente descrita en macrófagos y hepatocitos, pero que se expresa en múltiples células (neutrófilos, fibra lisa vascular, células endoteliales, etc.) cuando entran en contacto con endotoxinas o determinadas citocinas. Esta variedad en situaciones fisiológicas no está expresada, pero una vez activada produce de forma continua (horas o días) cantidades masivas de NO (nanomoles). La NO-sintasa inducible necesita cierto período de tiempo (horas) para

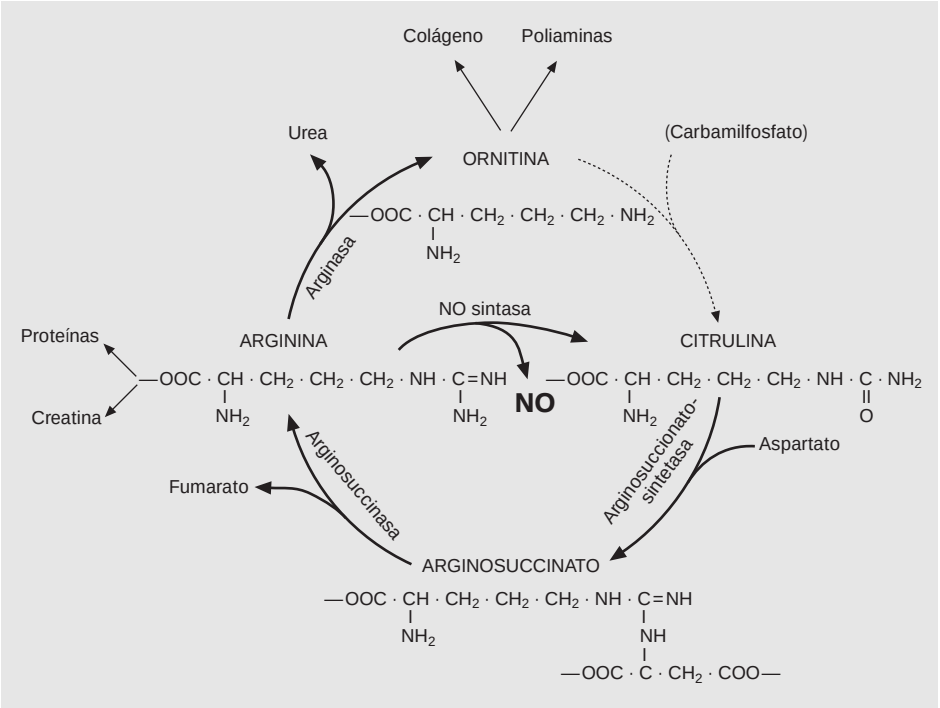


Fig. 20-4. Metabolismo de la arginina y síntesis del óxido nítrico.

Tabla 20-5. Aspectos diferenciales de la NOS constitutiva e inducible

	Constitutiva endotelial (NOSe)	Constitutiva neuronal (NOSn)	Inducible (NOSi)
Localización	Citosólica/membrana	Citosólica	Citosólica
Dependencia de Ca^{2+} y calmodulina	Sí	Sí	No
Expresión en tejidos	Células del endotelio vascular, plaquetas, células mesangiales renales, osteoblastos y osteoclastos	Sistema nervioso central (cerebelo, hipocampo y lóbulos olfatorios) y periférico (nervios NANC). Músculo esquelético humano	Macrófago, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular, células endoteliales y hepatocito
Estímulo	Estímulos mecánicos (flujo pulsátil, estrés por tracción, etc.), vasodilatadores (acetilcolina, adenosina, sustancia P, bradicinina, etc.) e ionóforos del calcio	Incremento en la concentración intraneuronal de Ca^{2+} citoplasmático tras: *a)* activación postsináptica del receptor NMDA por glutamato o sobre despolarización o *b)* potenciales de acción en terminaciones presinápticas con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje	
Efecto de los glucocorticoides y otros inhibidores de la síntesis proteica	Ningún efecto	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Volumen de producción de óxido nítrico	Producción puntual de pequeñas cantidades (pmol)		Producción continuada de grandes cantidades (nmol)
Papel propuesto para el óxido nítrico	Regulación del tono vascular y de la función plaquetaria	Neurotransmisor central y periférico	Mediador de la respuesta inmunitaria inespecífica y de síntomas de la endotoxemia

manifestarse, su actuación es independiente del calcio y su inducción puede ser inhibida por glucocorticoides. La actividad de la NOSi perdura durante un período largo de tiempo (horas/días) después de su inducción, para comenzar a declinar a continuación. Un importante factor en esta reducción de actividad es el *feed-back* negativo irreversible sobre la enzima representado por el mismo NO producido. Las características diferenciales de estas enzimas se resumen en la tabla 20-5.

2. Mecanismo de acción

A diferencia de la mayoría de las moléculas que transmiten información entre células (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.) mediante su acción sobre receptores específicos asociados generalmente a las membranas plasmáticas, el NO difunde desde la célula que lo genera hasta la célula efectora, donde interactúa con dianas moleculares específicas. Aunque han sido ya descritas varias de estas dianas, la mejor caracterizada es el ion hierro en forma de hemo (aunque en otras proteínas también puede estar como complejos Fe-sulfuro) de la guanilato-ciclasa soluble. Cuando esta enzima es activada por la unión NO-Fe produce guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), cuyo aumento intracelular desencadena la activación de diversos procesos (v. cap. 3, III).

Existe también la posibilidad de que el NO reaccione con macromoléculas plasmáticas que contienen grupos SH, como la albúmina, que lo estabilizan y lo transportan a zonas distantes del organismo. Cuando el NO se produce en grandes cantidades, generalmente como consecuencia de la activación de la NOSi, tiene una acción lesiva e independiente de la guanilato-ciclasa soluble. Debido a su condición de radical libre, el NO interacciona con muchas macromoléculas, o con el anión superóxido (O_2^-), formando radicales peroxinitrito ($ONOO^-$) un poderoso agente oxidativo con actividad citotóxica que se ha relacionado con la respuesta inmunitaria inespecífica, o la lesión nerviosa subsiguiente a la excesiva estimulación por glutamato de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

3. Acciones fisiopatológicas

El NO tiene un comportamiento dual presente en cada una de las funciones que enumeraremos a continuación, pues mientras a dosis bajas regula funciones homeostáticas, a dosis mucho más altas se comporta como elemento de lesión tisular o como agente de la defensa inmunitaria frente a microorganismos.

3.1. Vasos sanguíneos

El NO es un mediador fisiológico responsable de la relajación vascular. Los estímulos que dilatan vasos sanguíneos, como acetilcolina, bradicinina y adenosintrifosfato (ATP), pierden su actividad dilatadora en vasos desprovistos de endotelio. En determinadas áreas del territorio vascular, el flujo sanguíneo es regulado por la producción endógena de NO en respuesta a actuaciones del sistema nervioso autónomo o a cambios locales (flujo pulsátil, estrés, isquemia-reperfusión, etc.). El GMPc inhibe la proliferación celular y se piensa que los niveles basales de NO en el vaso previenen la formación de la placa de ateroma. El aumento en la producción de NO por el endotelio se ha relacionado con la vasodilatación generalizada que aparece en el embarazo. Por el contrario, la generación de grandes cantidades de NO por la NO-sintasa inducible es el factor etiopatogénico en el shock séptico responsable de la hipotensión e hiporreactividad vascular presentes en este cuadro.

3.2. Plaquetas y leucocitos

El NO regula la activación plaquetaria, causando inhibición de la adhesión y agregación e inducción de disagregación. En voluntarios sanos, la administración de un inhibidor de la NOS incrementa la agregación plaquetaria y liberación granular, mientras que la administración de L-arginina determina una inhibición de la activación plaquetaria. Dosis bajas de NO también previenen la adhesión de los leucocitos y los monocitos.

3.3. Neurotransmisión

La NOSn es estimulada por el aumento en la concentración intraneuronal de Ca^{2+} que sigue a una activación postsináptica de receptores NMDA por glutamato o a la generación presináptica de potenciales de acción con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje. El NO producido actuaría como neurotransmisor difundiendo retrógradamente desde la neurona postsináptica y, tras unirse al grupo hemo de la guanilato-ciclasa localizada en la neurona presináptica, activaría la enzima para producir GMPc y otras sustancias fosforiladas, capaces de incrementar y mantener la liberación de neurotransmisores presinápticos. Se piensa que ésta puede ser la base, por ejemplo, de los fenómenos de potenciación a largo plazo que ocurren en determinadas sinapsis centrales (v. cap. 24).

El cerebro contiene la mayor actividad de la NOS de todo el organismo y la amplia distribución de la enzima indica que el NO puede estar implicado en un importante número de funciones del SNC. Los potenciales papeles fisiológicos del NO incluyen la plasticidad sináptica y el establecimiento y refinamiento de proyecciones axonales durante las etapas tardías del desarrollo, la memoria, el control nervioso del flujo sanguíneo cerebral, la regulación neuroendocrina o, incluso, la autorregulación de la actividad neuronal o de la producción de otros neurotransmisores. Por el contrario, la producción de grandes cantidades de NO tras una estimulación excesiva de receptores NMDA cerebrales se ha relacionado con destrucción neuronal.

En el sistema nervioso periférico se le considera el mediador de la transmisión no-adrenérgica no-colinérgica (NANC) de la inervación autonómica en distintos músculos lisos no vasculares, sobre todo localizados en los

tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. En estos territorios, la neurotransmisión nitrérgica media alguna forma de relajación comparable al tono dilatado dependiente de NO que ocurre en los vasos, y su disfunción al parecer está relacionada con alteraciones en la motilidad de dichos territorios, como la estenosis pilórica hipertrófica, la acalasia o la impotencia masculina.

3.4. Respuesta inmunitaria inespecífica

El NO es además la sustancia mediadora de la citotoxicidad del macrófago contra una gran variedad de microorganismos como bacterias, hongos, protozoos, etc. Los macrófagos activados por citocinas de linfocitos sensibilizados que responden a antígenos específicos, expresan su actividad citotóxica a través de la síntesis de NO antes que por el mecanismo de fagocitosis. La acción del NO puede ser en algunos casos citostática y en otros citolítica, lo que sugiere que la sensibilidad al NO varía de acuerdo con la diana donde actúa. No está clara la razón de esta diferencia, pero puede depender de la importancia relativa de las enzimas con núcleo hierro-sulfuro en las distintas células.

Para destruir los microorganismos invasores, el NO producido en el neutrófilo puede actuar mediante la generación del anión peroxinitrito ($ONOO^-$), un potente agente oxidante muy citotóxico, o interfiriendo con enzimas involucradas en la respiración celular y que contienen grupos hemo.

4. Posibilidades de actuación farmacológica

Al igual que con cualquier otro mediador orgánico existe un número muy amplio de posibilidades teóricas de actuación farmacológica sobre la vía L-arginina: NO. En el momento actual son considerados dos: los fármacos «donantes» de NO y los inhibidores de su síntesis.

Se ha demostrado recientemente que la liberación de NO es la responsable de la actuación vasodilatadora de fármacos de tan amplio uso clínico, como los nitratos y los nitritos orgánicos empleados en la terapéutica (v. cap. 40). La nueva denominación como *nitrovasodilatadores* está fundada en que todas estas sustancias actúan de la misma forma. Todos ellos son profármacos de NO que mimetizan la actividad del NO endógeno cuando se administran en sistemas biológicos. Difieren en sus características bioquímicas, principalmente en la forma de liberar NO, la duración de su acción o en cierta selectividad tisular basada tanto en aspectos farmacocinéticos generales como en diferencias en el metabolismo celular de cada fármaco. También se engloban bajo el término de nitrovasodilatadores un conjunto de sustancias, que también son capaces de convertirse en óxido nítrico o liberarlo espontáneamente. Ejemplos de ellas son el *nitroprusiato*, el *SNAP* (S-nitroso-N-acetil-penicilamina) o el *SNOG* (S-nitroso-glutatión).

Dada la naturaleza gaseosa del compuesto, y su inestabilidad intrínseca, la administración directa de NO parece limitarse a patologías pulmonares. Así, la inhalación de NO en concentraciones entre 5 y 300 ppm inhibe la broncoconstricción y vasodilata el territorio vascular pulmonar, y se emplea clínicamente en el control del síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La síntesis enzimática de NO puede ser inhibida de forma selectiva, tanto *in vitro* como *in vivo,* por análogos estructurales de la L-arginina, como *N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), N^G-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME), N^G-nitro-L-arginina (L-NOARG), N^G-iminoetil-L-ornitina (L-NIO),* etc. Esta síntesis es enantioméricamente específica, es decir, el aminoácido *D-arginina* no sirve de precursor, ni los análogos D-NMMA, D-NAME, D-NOARG, D-NIO, etc., de inhibidores de ésta. Se ha descrito la existencia de inhibidores de la NOS formados endógenamente en el cerebro, en la sangre y en la orina. Las concentraciones de estos compuestos en el plasma son muy bajas (< 1 mM), tienen poca potencia como inhibidores de la NOS y su acción es fácilmente revertida por la L-arginina, por lo que su relevancia fisiológica es cuestionable. Sin embargo, se piensa que la formación de estos inhibidores en estados patológicos donde hay una disminución en la producción endógena de NO pudiera ser la base etiopatológica de estos cuadros.

III. FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS (PAF)

1. Origen, estructura, síntesis y degradación

El factor activador de plaquetas es un mediador fosfolipídico (fig. 20-5) formado en una diversidad de células, la mayoría de las cuales tienen un papel en la respuesta inflamatoria. Junto a las plaquetas, el PAF es producido por los leucocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos/macrófagos, linfocito granular grande (célula asesina natural), mastocitos, células mesangiales y medulares renales, endotelio vascular y ciertas zonas del cerebro. Al igual que los prostanoides y el NO, el PAF no es almacenado en las células, sino que se produce en respuesta a estímulos diversos, como la reacción antígeno-anticuerpo, diferentes autacoides, péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y el propio PAF.

Se han caracterizado dos rutas biosintéticas. Una utiliza un precursor almacenado (1-O-alquil-2-acilglicerofosfocolina, que con frecuencia reviste la forma concreta de alquilaraquidonoil-GPC), sobre el cual actúan secuencialmente la fosfolipasa A_2, que da lugar a lisoPAF y libera un ácido libre, que puede ser el ácido araquidónico disponible para las vías de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, y la acetiltransferasa (paso limitante

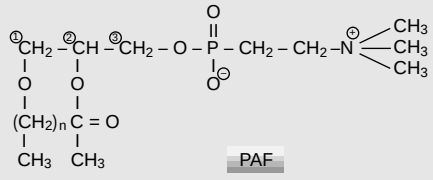


Fig. 20-5. Estructura química del factor activador de plaquetas (PAF). PAF es 1-O-alquil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (n es usualmente 15 o 17).

de velocidad) que produce PAF. Tanto la fosfolipasa A_2 como la acetiltransferasa son enzimas que dependen del calcio y, por lo tanto, la disponibilidad de este ion regula la síntesis de PAF. Existe también una ruta *de novo* cuyo precursor es el alquillisoglicerofosfato sometido a la acción secuencial de la acetiltransferasa (produce alquilacetil-GP), la fosfohidrolasa (produce alquilacetilglicerol) y la colinfosfotransferasa que produce PAF. La inactivación de PAF es realizada por la secuencia PAF-acetilhidrolasa (que produce liso-PAF), seguida de aciltransferasa que regenera el precursor alquilacil-GPC.

2. Efectos farmacológicos

El PAF actúa a través de receptores selectivos acoplados a la proteína G, que activan la fosfolipasa C (producción de inositoltrifosfato y diacilglicerol) y la fosfolipasa A_2 (producción de prostanoides, tromboxanos y leucotrienos). Como su nombre indica, el PAF es un potente estimulador de la agregación y la activación plaquetarias, acompañado de la liberación de productos plaquetarios (incluido el propio PAF). Tiene importantes acciones proinflamatorias: produce quimiotaxis y agregación de polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos, y la liberación de sus productos. Disminuye la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos, pero aumenta su actividad supresora y su citotoxicidad, así como la producción de TNF.

Es un potente vasodilatador que por vía IV produce una disminución de las resistencias periféricas totales, excepto en ciertos territorios como el coronario, el pulmonar y el renal, donde produce vasoconstricción. Es mil veces más potente que la histamina y la bradicinina para producir aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fluido. Se lo considera un mediador de la hiperreactividad tardía en asmáticos (broncoconstricción, hipersecreción de moco y edema de pared bronquial). Contrae el músculo liso gastrointestinal y es el agente ulcerógeno más potente que se conoce. Su papel en el SNC es desconocido. El PAF está implicado en la ovulación e implantación, y en el mecanismo del parto.

3. Bloqueo farmacológico del PAF

La actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides es consecuencia, al menos de forma parcial, de su capacidad para disminuir la síntesis de PAF por su efecto inhibitorio sobre la actividad de la fosfolipasa A_2 mediada por la génesis de lipocortina. Se han investigado inhibidores selectivos de las enzimas de síntesis de PAF sin resultados de interés clínico por el momento. En cambio, ya es productiva la investigación de *antagonistas del PAF* que impiden su unión al receptor. Hay dos series de productos de origen natural con esta actividad: *a)* terpenos aislados de *Ginkgo biloba*, siendo el más activo el **ginkgólido B** y *b)* lignanos como la **kadsurenona.**

También existen productos sintéticos análogos estructurales del PAF (modificaciones en posición 3) y otros cuya estructura química no sugiere en apariencia una relación estructural con el PAF. Éste es el caso de algunas *benzodiazepinas* (v. cap. 26), como trizolam, alprazolam o brotizolam, por lo que se intenta encontrar derivados selectivos carentes de acción ansiolítica; antagonizan también algunos *antagonistas del calcio,* como diltiazem (v. cap. 37).

El campo terapéutico potencial de los antagonistas del PAF es amplio: antiagregantes plaquetarios, en la inflamación y la alergia (asma, anafilaxis, etc.), como inmunomodulador (rechazo de trasplantes), en la contracepción y en el tratamiento de las lesiones producidas por el binomio isquemia-reperfusión en el cerebro y el miocardio. Un detalle que debe destacarse es la relación entre la capacidad de producir PAF y la posibilidad de éxito en la implantación de los embriones humanos obtenidos *in vitro*, hecho que se utiliza como elemento de selección de los embriones implantables.

BIBLIOGRAFÍA

Chao W, Olson MS. Platelet activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem J* 1993; 292: 617-629.

Crooke ST, Mattern M, Sarau HM, et al. The signal transduction system of the leukotriene D_4 receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 103-152.

Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol* 1984; 2: 335-357.

Esplugues JV, Barrachina MD, Beltrán B, Calatayud S, Whittle BJR, Moncada S. Inhibition of gastric acid secretion by stress: a protective reflex mediated by cerebral nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14839-14844.

Fitzpatrick FA, Murphy RC. Cytochrome P-450 metabolism of arachidonic acid: formation and biological actions of «epoxygenase»-derived eicosanoids. *Pharmacol Rev* 1989*;*40: 229-241.

Flower RJ. Lipocortin. *Prog Clin Biol Res* 1990; 349: 11-25.

Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 683-706.

Giles H, Leff P. The biology and pharmacology of PGD_2. *Prostaglandins* 1988; 35: 277-300.

Gresele P, Deckmyn H, Nenci GG, Vermylen J. Thromboxane synthase inhibitors, thromboxane receptor antagonists and dual blockers in thrombotic disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 158-163.

Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA. Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 213-219.

Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1299: 125-140.

Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249-258.

Koltai M, Hosford D, Guinot P, Esanu A, Braquet P. Platelet activating factor (PAF): a review of its effects, antagonists and future clinical implications. *Drugs* 1991; 42: 9-29.

Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.

McGiff JC. Cytochrome P-450 metabolism of arachidonic acid. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 339-369.

Metters KM. Leukotriene receptors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12: 413-427.

Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease — The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.

Morrow JD, Robert LJ. The isoprostanes: current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1-9.

Piomelli D, Greengard P. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 367-373.

Serhan CN. Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212: 1-25.

Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992; 268: F181-F191.

Whittle BJR. Esplugues JV. Pro-ulcerogenic eicosanoids and related lipid mediators in gastric mucosal damage. En: Garner A, Whittle BJR, eds. *Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration*. Chichester: John Wiley & Sons, 1989.

Wise H, Jones RL. Focus on prostacyclin and its novel mimetics. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 17-21.

21

Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos

E. Morcillo y *J. Cortijo*

Los mediadores celulares que se incluyen en este capítulo constituyen un conjunto de sustancias extraordinariamente variadas en su origen, naturaleza y funciones con un solo punto en común: ser péptidos, polipéptidos o proteínas. Algunas de estas sustancias y de los fármacos que las modifican son verdaderos clásicos en el campo de los autacoides con evidente repercusión terapéutica (p. ej., la angiotensina o los inhibidores de la enzima convertidora). En otros casos se trata de sustancias identificadas en la última década, cuyo papel en fisiopatología no está aún bien establecido. Por todo ello, la descripción de tantos mediadores en un mismo capítulo puede resultar abigarrada, pero es insoslayable porque su manipulación farmacológica constituye probablemente la base de vías muy prometedoras en la futura terapéutica.

I. MEDIADORES PEPTÍDICOS

A. ANGIOTENSINAS

1. Síntesis de angiotensinas

El sistema renina-angiotensina está implicado en la homeostasia cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. El precursor de las angiotensinas es una α_2-globulina plasmática sintetizada principalmente en el hígado y denominada *angiotensinógeno*. Sobre éste actúan de modo secuencial varias enzimas (fig. 21-1):

a) Renina. La renina humana (glucoproteína de 340 aminoácidos) es una aspartilproteasa cuyo principal sustrato es el angiotensinógeno, sobre el cual actúa dando origen al decapéptido *angiotensina I,* virtualmente inactivo. El angiotensinógeno es sintetizado y segregado continuamente por el hígado, manteniendo niveles circulantes de ~1 μmol, próximos a la K_m de renina. A su vez, la renina deriva —por acción de una proteasa no caracterizada— de la prorrenina (inactiva) y ésta, de una preproenzima. La renina, cuyo gen ha sido clonado, es sintetizada, almacenada y liberada, principalmente, por las células yuxtaglomerulares del riñón. La semivida de la renina circulante es de aproximadamente 15 min.

b) Enzima convertidora. Es una metaloproteasa de tipo dipeptidilcarboxipeptidasa que da origen al octapéptido *angiotensina II,* de gran actividad biológica. La enzima convertidora de la especie humana es una macroproteína de 1.278 aminoácidos, con dos sitios activos por molécula y una región para unión de Zn^{2+}. Su localización preferente es el endotelio vascular (sobre todo pulmonar), pero también existe en el plasma y en otros tejidos. La enzima convertidora es, a diferencia de la renina, una enzima con poca especificidad de sustrato, ya que también es activa sobre otros péptidos: bradicinina (cininasa II, v. más adelante), sustancia P y encefalinas.

c) Angiotensinasas. Se localizan en el plasma y en los tejidos. La Asp-aminopeptidasa (angiotensinasa A) da lugar a la formación de *angiotensina III,* heptapéptido activo (igual potencia que la angiotensina II como activador de la liberación de aldosterona, pero con escasa actividad hipertensora y estimuladora de médula suprarrenal). Sobre este péptido actúan otras enzimas no selectivas (aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas) que originan restos de escasa o nula actividad. Se ha descrito una endopeptidasa (angiotensinasa B) que hidroliza la angiotensina II en dos tetrapéptidos y que puede ser idéntica a la endopeptidasa neutra 24.11 (v. más adelante).

d) Vías alternativas. En la síntesis de angiotensinas existen varias rutas alternativas. En una de ellas, primero actúa la Asp-aminopeptidasa sobre la angiotensina I, dando lugar a la formación del nonapéptido [des-Asp^1] angiotensina I (poco activo) y sobre éste la enzima convertidora produce angiotensina III. Esta vía metabólica sólo es significativa en algunos tejidos, como la glándula suprarrenal.

Otra ruta alternativa se produce por la actuación de diversas endopeptidasas (endopeptidasa 24.11, metaloendopeptidasa 24.15 o proliendopeptidasa 24.26) sobre la angiotensina I, dando lugar a la producción de angiotensina (1-7). Esta vía metabólica adquiere importancia en presencia de inhibidores de la enzima convertidora (v. más adelante). La angiotensina (1-7) carece de las ac-

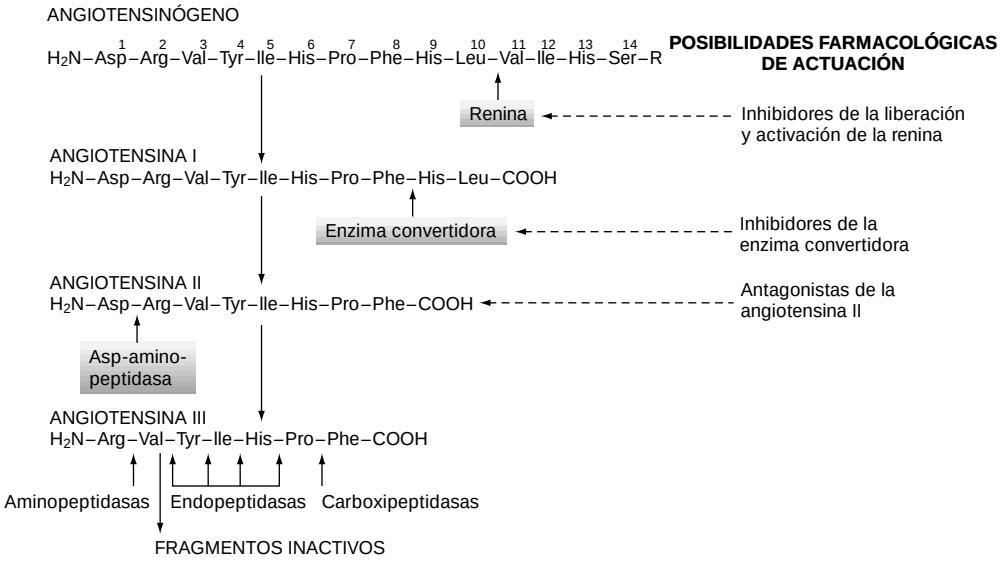


Fig. 21-1. Sistema renina-angiotensina. Estructura y síntesis de angiotensinas, papel fisiológico y posibilidades farmacológicas de actuación.

tividades propias de la angiotensina II, excepto la liberación de vasopresina y prostaglandinas, e incluso ejerce acciones contrapuestas a las de angiotensina II, como efecto natriurético y disminución de la resistencia vascular renal. Se ignora el significado fisiológico de este péptido. También se ha detectado en varios tejidos la existencia del hexapéptido angiotensina (3-8) (angiotensina IV) cuyo origen metabólico, actividad biológica e importancia fisiológica son inciertas.

Se ha descrito asimismo la posibilidad de formación de angiotensina II por la actuación de otras enzimas tisulares, como catepsina G, cimasa y tonina, pero se ignora la posible relevancia fisiológica de esta vía alternativa.

e) Sistema renina-angiotensina tisular. Es importante reconocer que, además del sistema renina-angiotensina plasmático o circulante, existe otro de base local o tisular que tendría una función auto/paracrina. Se han identificado todos los componentes del sistema renina-angiotensina (actividad tipo-renina y enzima convertidora) en la pared vascular, el miocardio, el cerebro y otras localizaciones. Sin embargo, la interrelación de ambos sistemas (circulante frente a tisular) y su contribución relativa en condiciones normales y patológicas son poco conocidas, sobre todo en la especie humana.

2. Receptor de angiotensina y mecanismo de acción

Existen dos subtipos de receptores para angiotensina II denominados AT_1 y AT_2. Por el receptor AT_1 tiene alta afinidad el antagonista losartán (v. más adelante) y baja el PD123177, siendo lo contrario válido para el subtipo AT_2. Ambos receptores han sido clonados y son el producto de los genes *at1* y *at2*, respectivamente. El receptor AT_1 tiene 359 aminoácidos y pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3), habiéndose descrito dos isoformas, AT_{1A} y AT_{1B}. Al parecer, la mayoría de los efectos farmacológicos de la angiotensina II están mediados por la activación de los receptores AT_1. El subtipo AT_2, que consta de 363 aminoácidos (con sólo el 32 % de homología con el subtipo AT_1), presenta una adscripción funcional poco conocida.

El receptor AT_1, a través de la proteína G_q, activa la isoforma β de la fosfolipasa C (PLCβ) disparando así la secuencia inositol-trifosfato, calcio intracelular, unión calcio-calmodulina y activación de ATPasas y cinasas que median la respuesta celular. Asimismo, la activación de PLCβ y fosfolipasa D da lugar a la formación de diacilglicerol y activación de proteín-cinasa C. En ciertos casos (células cromafines, ganglio simpático o miocardio), la angiotensina II produce despolarización y entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (v. cap. 3).

La activación de los receptores AT_1 también puede estimular la fosfolipasa A_2 y liberar eicosanoides (p. ej., en el riñón). En algunos tejidos (suprarrenal, renal o hepático), el receptor de angiotensina II se encuentra acoplado negativamente a la adenililciclasa mediante una proteína G inhibitoria (G_i) reduciendo, por lo tanto, la actividad de proteincinasa A.

Además de las respuestas inmediatas, los receptores AT_1 están implicados en respuestas a largo plazo, por ejemplo, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso vascular y miocardio. Este efecto está mediado por las cinasas de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP-cinasas) y el aumento de la expresión de protooncogenes como c-*fos* y c-*jun* que codifican las proteínas FOS y JUN. Estas proteínas forman un heterodímero, la proteína activadora 1 (AP-1), que es un factor de transcripción regulador de varios genes implicados en el crecimiento celular y la formación de proteínas de matriz extracelular (p. ej., colágeno o fibronectina). Asimismo, la activación de AT_1 incrementa la fosforilación de residuos de tirosina en varias proteínas al activar una tirosín-cinasa soluble. Entre estas proteínas se encuentra la denominada Stat91, otro factor de transcripción que también aumenta la expresión de varios protooncogenes.

Se conocen peor las consecuencias de la activación del subtipo AT_2, en cuanto a sus mecanismos de acoplamiento y transducción de señal. Inhibe, mediante la proteína G, una fosfatasa de tirosina y regula canales de potasio. Aunque su existencia en tejido fetal es amplia, la distribución en el adulto es más restringida y su adscripción funcional es poco conocida.

Existen probablemente otros subtipos de receptores para angiotensina II; se han descrito también receptores específicos para angiotensina (1-7) y angiotensina IV, pero se desconoce todavía la importancia de sus acciones.

3. Efectos fisiofarmacológicos

3.1. Cardiovasculares

La angiotensina II produce una intensa contracción arteriolar en los territorios renal, cutáneo y esplácnico, con efectos menores en otras localizaciones (cerebral, coronaria, pulmonar y musculatura esquelética) y mínima en el territorio venoso. El resultado hemodinámico global es el aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión. En base molar, la angiotensina es unas 40 veces más potente que la noradrenalina como hipertensor. La vasoconstricción se debe a la activación de receptores en el músculo liso vascular y a una acción indirecta adrenérgica.

Sobre el corazón ejerce una acción inotropa positiva (en parte directa y en parte consecuencia de la actividad simpática); indirectamente, el aumento de resistencia periférica puede provocar bradicardia refleja y disminución del gasto cardíaco.

La angiotensina II promueve el crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas, y está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca que se presenta en varias patologías.

3.2. Sistema nervioso simpático

A nivel periférico, la angiotensina estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, inhibe su recaptación y facilita la transmisión ganglionar. A nivel central, la angiotensina incrementa la actividad simpática originada en el tronco cerebral por una acción sobre el área postrema.

3.3. Sistema nervioso central

Tanto el precursor como las enzimas del sistema renina-angiotensina están presentes en el SNC, donde la angiotensina desempeña un papel, aún no completamente dilucidado, como neurotransmisor o neuromodulador. La angiotensina II tiene acción dipsógena al actuar sobre órganos circunventriculares carentes de barrera hematoencefálica. La angiotensina estimula la secreción de vasopresina por acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo y sobre la hipófisis posterior, y la secreción de ACTH por acción sobre la eminencia media y la hipófisis anterior.

3.4. Riñón y glándulas suprarrenales

La angiotensina II disminuye la excreción urinaria de Na^+ por un efecto directo en el túbulo proximal. Además, la angiotensina II, incluso a dosis que apenas modifican la presión arterial, estimula poderosamente la síntesis (activación de la transformación de colesterol en pregnenolona) y secreción de *aldosterona* por la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal y favorece (influencia trófica o permisiva) la actuación de otros estímulos hormonales o iónicos sobre la liberación de aldosterona. Aunque de menor rango fisiológico, la angiotensina II estimula la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

4. Regulación de la formación de angiotensina

La actividad de la renina es el *paso limitante* de la velocidad de síntesis de la angiotensina II. Es lógico que los factores que estimulan la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares sean determinantes de la actividad del sistema renina-angiotensina. Estos factores son:

a) Actividad de *β_1-adrenoceptores* situados en células yuxtaglomerulares: estos receptores son estimulados por la noradrenalina liberada de las terminaciones del simpático que inerva el aparato yuxtaglomerular y por las catecolaminas circulantes. El bloqueo β disminuye la secreción de renina (v. caps. 15 y 16).

b) Actividad de *barorreceptores* situados en arteriolas aferentes glomerulares: la disminución de la presión de perfusión renal dispara la secreción de renina a través de un aumento local de prostaglandinas, mientras que el incremento tensional (estiramiento de los receptores) produce el efecto contrario.

c) Actividad de las células de la *mácula densa*, adyacentes a las células yuxtaglomerulares, sensibles a su entorno iónico y en concreto a cambios en la concentración de Cl^-; la depleción de Na^+ incrementa la secreción de renina mediante la formación local de prostaglandinas.

d) Autorregulación local: la acción directa de la angiotensina II sobre las células yuxtaglomerulares frena la secreción de renina.

5. Significado fisiopatológico

El sistema renina-angiotensina circulante participa en la regulación de la presión arterial a corto plazo mediante el aumento de las resistencias periféricas y a largo plazo con la retención de Na^+ y agua, cooperando así en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico. Está implicado en la patogenia de algunas formas de hipertensión (formas con renina alta, como es el caso de la renovascular),

y en la reacción del organismo a la administración de fármacos hipotensores y diuréticos, así como en los mecanismos compensadores que se desencadenan durante la insuficiencia cardíaca congestiva (v. caps. 35 y 36) y otras patologías cardiovasculares. Asimismo, el sistema renina-angiotensina interviene en los procesos de remodelación vascular y cardíaca presentes en diversas patologías cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, lo que constituye la base de nuevas indicaciones para la interferencia farmacológica de este sistema (v. más adelante).

Los estudios en animales transgénicos y el análisis genético poblacional han llevado a la conclusión de que algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la hipertensión. Así, determinadas mutaciones específicas en el gen de angiotensinógeno se han asociado a hipertensión esencial, y la presentación de homocigotos para un determinado alelo del gen de la enzima convertidora de angiotensina se acompaña de un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

6. Posibilidades de actuación farmacológica

La importante contribución de este sistema en diversos estados patológicos induce a modificar o reducir su actividad con fines terapéuticos. Esto se puede conseguir actuando sobre los mecanismos estimuladores de la producción de renina, la acción de la renina sobre el angiotensinógeno, la producción de angiotensina II y la acción de la angiotensina II sobre sus receptores. Adicionalmente se puede modificar la producción de la aldosterona y la acción de ésta sobre sus receptores. La posibilidad del abordaje de la hipertensión esencial mediante terapia génica resulta prematuro, pero está siendo considerado al haberse detectado mutaciones y polimorfismo en determinados genes que codifican para el sistema renina-angiotensina (v. antes).

6.1. Inhibidores de la liberación de renina

Son fármacos no selectivos. Tanto los β-bloqueantes, que bloquean el β_1-adrenoceptor en células yuxtaglomerulares, como la α-metildopa y la clonidina, que reducen la actividad simpática central, inhiben la liberación de renina. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir la formación de renina al inhibir la producción intrarrenal de prostaglandinas.

6.2. Inhibidores de la actividad de renina

Algunos péptidos análogos estructurales de ciertas zonas del angiotensinógeno producen hipotensión en voluntarios sanos. Los pentapéptidos pepstatina y N-acetilpepstatina inhiben varias proteasas, entre ellas la renina. También se han ensayado anticuerpos monoclonales antirrenina humana, pero plantean dificultades técnicas.

Los recientes avances en el conocimiento molecular de la renina (la enzima recombinante humana ha sido cristalizada y estudiada por difracción de rayos X) han permitido obtener inhibidores con interés terapéutico real. Hay tripéptidos y dipéptidos con acción hipotensora demostrada en seres humanos por vía intravenosa. Así, el **enalkirén** es un dipéptido que continúa en fase II de estudio en hipertensos. Aunque existen análogos no peptídicos (**remikirén** y otros), la biodisponibilidad oral es pobre y la semivida corta. Es probable, no obstante, que se aporten fármacos útiles en clínica en los próximos años. Debe tenerse en cuenta que la especificidad del sustrato de la renina la vuelve muy atractiva como objetivo farmacológico.

6.3. Inhibidores de la enzima convertidora

Es el grupo con mayor proyección clínica. El primer inhibidor estudiado, el nonapéptido **teprótido** —encontrado en el veneno de la víbora *Bothrops jararaca*— ya demostró actividad administrado por vía IV en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad se dispone de una gran diversidad de compuestos muy activos por vía oral, cuyo prototipo es el dipéptido D-3-mercaptometilpropionil-L-prolina o **captopril.**

El captopril disminuye de inmediato la presión arterial en individuos normales deplecionados de Na^+ y en hipertensos con aumento de actividad de renina plasmática. Sin embargo, su administración continuada hace descender la presión arterial en individuos normales normosódicos y en la mayoría de los hipertensos, sin que el descenso guarde relación con los niveles de actividad de renina plasmática. Parece evidente que a la inhibición de la enzima convertidora se añaden otras acciones, como el posible aumento de los niveles de angiotensina (1-7) (al desviarse la angiotensina I por una vía metabólica alternativa), el incremento de bradicinina (al inhibirse su degradación, ya que la cininasa II es la misma enzima convertidora de angiotensina) y el aumento de la producción local de prostanoides (v. cap. 39). El perfil hemodinámico del captopril, con disminución de la poscarga y del retorno venoso, determina también que sea particularmente útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (v. cap. 36). Asimismo, los inhibidores de la enzima convertidora pueden interferir en la aterogénesis y son protectores de la función renal en pacientes con nefropatía diabética (v. cap. 54, IV, 3) o hipertensiva. El captopril tiene —por la existencia de grupos tioles en su molécula— actividad de antirradicales libres, lo que puede contribuir al efecto beneficioso en la isquemia miocárdica.

Existen ya numerosos fármacos cuyo mecanismo de acción, efectos farmacológicos e indicaciones terapéuticas son semejantes al captopril. El dipéptido **enalapril** es un profármaco que se activa por esterólisis hepática a enalaprilato. Las ventajas que aporta el enalapril respecto al captopril son: mayor potencia y duración de acción, y menor incidencia de algunos efectos adversos. El **lisino-**

pril no requiere transformarse en el organismo y tiene mayor duración de acción que el enalapril, pero su absorción oral es lenta e incompleta. Otros inhibidores de la enzima convertidora del mismo subgrupo farmacológico, también disponibles en clínica, son **benazepril, cilazapril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril** y **moexipril.** El **fosinopril** pertenece a un nuevo subgrupo que contiene fósforo en su molécula. En los últimos años se ha asistido a una notable ampliación del abanico de indicaciones para este tipo de fármacos, desde la hipertensión arterial hasta otras patologías prevalentes ya mencionadas, que se explicarán en los correspondientes capítulos.

6.4. Antagonistas de la angiotensina II

Se han estudiado modificaciones de la estructura de la angiotensina II que aumenten la afinidad y disminuyan la actividad intrínseca y la velocidad de degradación. El derivado más conocido es el octapéptido [Sar^1, Val^5, Ala^8] angiotensina o **saralasina.** Pero este fármaco no es activo por vía oral, su semivida es corta y posee cierto grado de actividad intrínseca (agonista parcial) que origina respuestas presoras en hipertensos con baja renina, limitando su uso clínico. Existen otros antagonistas peptídicos, como [Sar^1, Ile^8] Ang II y [Sar^1, Val^5, $Phe(Br_5)^8$] Ang II, con más interés heurístico que clínico.

En la actualidad se está caracterizando una serie de *antagonistas no peptídicos,* activos por vía oral, que poseen un futuro clínico prometedor. El más relevante es el **losartán** (DuP753), un bloqueante selectivo AT_1, que se encuentra ya disponible para uso clínico en hipertensión, aunque probablemente logre ampliar sus indicaciones de forma similar a los inhibidores de la enzima convertidora. Existen otros compuestos de este mismo grupo en varias fases de desarrollo.

B. CININAS

1. Estructura, síntesis y degradación

Las *cininas* son péptidos derivados de los *cininógenos* (α_2-globulinas de síntesis principalmente hepática) por la acción de las *calicreínas* (serina-proteasas específicas). Existe un cininógeno de alto (110 kD, plasmático) y otro de bajo (70 kD, tisular) peso molecular. También existen dos tipos de calicreína, la plasmática (36 kD) y la tisular (páncreas, riñón, glándula salival, etc.) de menor tamaño molecular (29 kD).

La calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para producir el nonapéptido *bradicinina.* La calicreína tisular puede actuar sobre los cininógenos de alto y bajo tamaño molecular, dando lugar al decapéptido *calidina* o Lys-bradicinina (fig. 21-2).

La actividad de la calicreína surge por la acción de proteasas sobre *precalicreínas* inactivas. La precalicreína plasmática circula formando un complejo 1:1 con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La proteasa

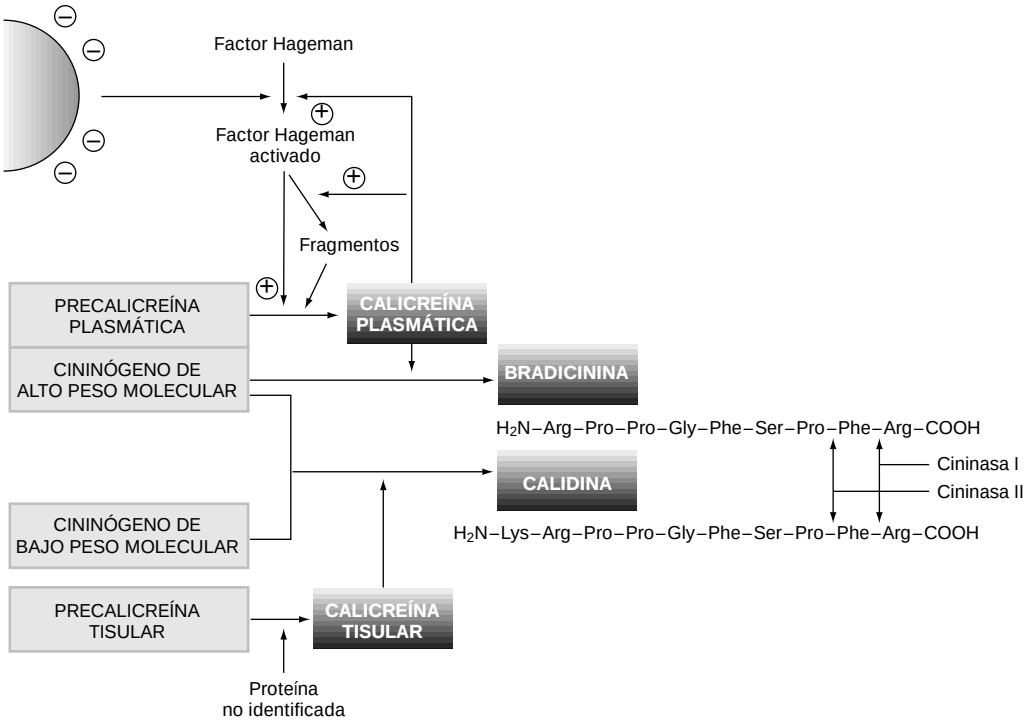


Fig. 21-2. Sistema calicreína-cininas. Estructura y síntesis de cininas. El factor Hageman es activado por contacto con una superficie cargada negativamente.

que activa la precalicreína plasmática es el factor Hageman. A su vez, este factor se activa por contacto con superficies moleculares cargadas negativamente (p. ej., colágeno, lipopolisacáridos bacterianos, heparina, productos plaquetarios y depósito de uratos). También la calicreína puede activar el factor Hageman, cerrando así un mecanismo de retroalimentación. No se ha identificado la proteasa que activa la precalicreína tisular.

El mecanismo promotor de la cascada de las cininas a su vez está vinculado a otros procesos biológicos. Así, el factor Hageman es un componente de la coagulación intrínseca (factor XII) (v. cap. 46) y la calicreína puede activar la cascada del complemento, y la fibrinólisis al convertir el plasminógeno en plasmina (v. cap. 46).

La formación de cininas está controlada por varios sistemas. El primero está constituido por los inhibidores plasmáticos de proteasas; los mejor conocidos son la α_2-macroglobulina, el inhibidor del primer componente activado del complemento, y la α_1-antitripsina. Este último es también importante en la inhibición de la calicreína tisular.

Otro mecanismo de control del sistema es la rápida degradación de las cininas, cuya semivida plasmática es muy corta (alrededor de 15 seg). De este eficiente proceso se encargan enzimas poco selectivas: las *cininasas I* y *II*. La cininasa I (plasmática o carboxipeptidasa N, y unida a membrana o carboxipeptidasa M) da lugar a las des-Arg-cininas, sin actividad biológica, excepto en condiciones de lesión tisular. La actividad de la cininasa II, que origina productos inactivos, radica en dos enzimas de amplia distribución: *a)* la enzima convertidora de angiotensina, localizada en el endotelio vascular (sobre todo pulmonar; y de hecho, el 80-90 % de la bradicinina es destruida en un solo paso por pulmón), el epitelio tubular renal y las células neuroepiteliales y *b)* la endopeptidasa neutra 24.11, también activa sobre la sustancia P, el péptido natriurético auricular, la encefalina (encefalinasa), la neurotensina y otros péptidos. Debe recordarse que la afinidad de la enzima convertidora de angiotensina por cininas es dos órdenes de magnitud mayor que por angiotensina I.

2. Mecanismo de acción

Los perfiles farmacológicos de la bradicinina y la calidina son semejantes, de modo que la calidina no requiere convertirse en bradicinina para ser biológicamente activa. La acción de las cininas se ejerce por dos tipos de receptores: B_1 y B_2. El receptor B_2 se expresa de forma constitutiva y media la mayoría de los efectos de la bradicinina y la calidina. Este receptor ha sido clonado, pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G y su estimulación activa la fosfolipasa C, la proteín-cinasa C y la fosfolipasa A_2 (síntesis de prostanoides) (v. cap 3). El receptor B_1 tiene mayor afinidad por des-Arg-cininas que por la propia bradicinina, siendo su expresión inducible *(up regulation)* por lesión tisular. Es interesante observar que la existencia de estos metabolitos de bradicinina está precisamente aumentada en situaciones de lesión tisular e inflamación.

3. Efectos farmacológicos y papel en fisiopatología

Las cininas son potentes vasodilatadoras. Esta dilatación se ejerce principalmente sobre las arteriolas (receptor B_2) en la circulación muscular esquelética, renal, cutánea, esplácnica, coronaria y cerebral, mientras que en las grandes arterias de conducción y las grandes venas se produce contracción (receptor B_1). Las cininas producen también relajación de vénulas (receptor B_2). La dilatación de los vasos de resistencia implica un descenso de la presión arterial sistémica y taquicardia refleja (no hay estimulación cardíaca directa). Las cininas —junto a otros mediadores— se han implicado en el ajuste circulatorio (p. ej., cierre del *ductus arteriosus* y vasoconstricción umbilical) del recién nacido. La relajación del músculo liso vascular por cininas (receptor B_2) es endotelio-dependiente, es decir, implica la liberación del «factor relajante endotelial» (v. cap. anterior) y prostanoides. En la microcirculación (capilares y vénulas poscapilares), las cininas aumentan la permeabilidad vascular (receptores B_2) por contracción de células endoteliales y producen edema.

Los efectos de las cininas sobre el músculo liso extravascular varían según la especie. En la especie humana producen broncoconstricción, sobre todo en asmáticos. Existen datos que indican la implicación de las cininas en la regulación del metabolismo glúcido en el músculo estriado.

Las cininas estimulan intensamente las terminaciones nerviosas sensoriales (receptores B_2), donde producen despolarización; por consiguiente, causan dolor y evocan reflejos nociceptivos. Existen también receptores de bradicinina en ganglios sensoriales y médula espinal.

La activación de receptores de cininas en el túbulo colector incrementa el transporte electrogénico de Cl^-. A su vez, la aldosterona aumenta la concentración de calicreína en el riñón. Estas acciones sugieren un papel de las cininas en la regulación local de la función renal.

A pesar de sus acciones vasculares y sobre el balance hidroelectrolítico, no está aclarado el papel de las cininas en la homeostasia de la presión arterial. En cambio —aunque mal conocido— parece evidente que desempeñan un papel en la nocicepción y la inflamación. Numerosos datos experimentales sugieren la implicación de las cininas en la rinitis (alergia e infección por rinovirus), el angioedema hereditario (donde se ha descrito un déficit del inhibidor del primer componente activado del complemento), la gota (inflamación por depósitos de uratos) y el shock endotóxico. El hallazgo de que la cininasa II (endopeptidasa neutra 24.11) es idéntica al antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común añade una nueva dimensión al papel de las cininas en patología.

4. Manipulación farmacológica

4.1. Inhibición de la actividad de la calicreína

La *aprotinina* es un péptido de 58 aminoácidos obtenido de la parótida y el pulmón bovinos, inhibidor competitivo de varias proteasas (calicreína, tripsina, plasmina y algunos factores de la coagulación). Inactiva por vía oral, su semivida por vía parenteral es corta (unos 150 min). Se ha utilizado en el tratamiento de la pancreatitis aguda, el síndrome carcinoide, en hemorragias por fibrinólisis patológica y en ciertos tipos de shock, pero su eficacia clínica no está totalmente establecida. Parece eficaz, sin embargo, para evitar la pérdida de sangre que normalmente ocurre en cirugía cardíaca que requiere *bypass* cardiopulmonar. Se investigan nuevos péptidos con analogía estructural a la zona del sustrato (cininógeno) que sufre la acción catalítica de la calicreína.

4.2. Antagonistas de los receptores de las cininas

Se dispone de péptidos antagonistas selectivos de los receptores B_2. El mejor estudiado es el **icatibant** (Hoe 140) que tiene aplicaciones potenciales en alergopatías, síndrome carcinoide y pancreatitis aguda. También se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor B_2 (p. ej., WIN64338). Los antagonistas selectivos de B_1 (des-Arg Hoe 140 y des-Arg^9[Leu^8]-bradicinina) y los antagonistas mixtos B_1/B_2 (p. ej., [D-Arg^0, Hyp^3, D-Phe^7]-bradicinina) pueden resultar atractivos en infecciones por rinovirus, dolor en quemados y tratamiento del asma alérgico. Sin embargo, ningún antagonista de la bradicinina ha alcanzado por el momento uso clínico.

C. ENDOTELINAS

1. Producción de endotelinas

El endotelio vascular humano produce un péptido de 21 aminoácidos (fig. 21-3) denominado **endotelina 1** (ET-1), el más potente vasopresor conocido, filogenéticamente relacionado con las *sarafotoxinas* (obtenidas de un veneno de serpiente). La ET-1 deriva de un precursor inactivo (*big* ET-1) por la acción de una metaloproteasa neutra caracterizada como endopeptidasa muy atípica, la *enzima convertidora de la endotelina*. Este precursor deriva a su vez de una preproendotelina de 212 aminoácidos. En la especie humana se han aislado los isopéptidos ET-2 y ET-3. La ET-1 es la única endotelina presente en células endoteliales y se expresa también en una gran variedad de tejidos; la distribución de ET-2 es más restringida (riñón e intestino); la ET-3 se expresa en cerebro, pulmón, intestino y glándula adrenal. Las endotelinas al parecer no están presentes de forma constitutiva, sino que son reguladas por cambios en la transcripción génica en respuesta a una amplísima variedad de estímulos físicos (desgarro o tensión) y químicos (hipoxia, endotoxina, trombina, adrenalina, angiotensina II y citocinas).

2. Receptores de endotelina

Se han identificado dos subtipos de receptores a la endotelina, ET_A (rango de afinidad: ET-1 = ET-2 > ET-3) y ET_B (ET-1 = ET-2 = ET-3). Estos receptores tienen una amplia distribución (corazón, pulmón, riñón, cerebro, hígado, intestino, placenta y útero) aunque sólo el primero se expresa en el músculo liso vascular (vasoconstricción) y el segundo, en el endotelio (vasodilatación).

Inicialmente se propuso que la endotelina podría ser un ligando endógeno del canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje, pero no se ha confirmado esta hipótesis en la mayoría de los tejidos. El receptor de endotelina está acoplado a la proteína G, activando fosfolipasa C, proteín-cinasa C y mitogénesis (ET_A), y fosfolipasa A_2 (ET_B).

3. Significado fisiológico y patológico

La ET-1 es vasoconstrictora en la mayoría de los territorios vasculares estudiados. Los niveles plasmáticos de ET-1 en voluntarios sanos son muy bajos, por lo que puede considerarse que actúa localmente y no como hormona circulante. Es pronto para definirse sobre la relevancia fisiológica de la ET-1 y la existencia de un equilibrio entre este factor vasoconstrictor y los factores relajantes endoteliales prostaciclina y óxido nítrico. La ET-1 genera la proliferación de músculo liso vascular en la subíntima, una acción que sugiere su implicación en la aterogénesis. Es posible que el aumento de la ET-1 sea importante en la vasoconstricción umbilical del recién nacido.

Además de acciones vasculares directas, la ET-1 modula la transmisión adrenérgica y colinérgica, y está implicada en el reflejo quimiorreceptor arterial. Dada la amplia distribución de receptores, es probable que la ET-1 tenga funciones en diversos órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso. Se ha descrito inmunorreactividad de tipo endote-

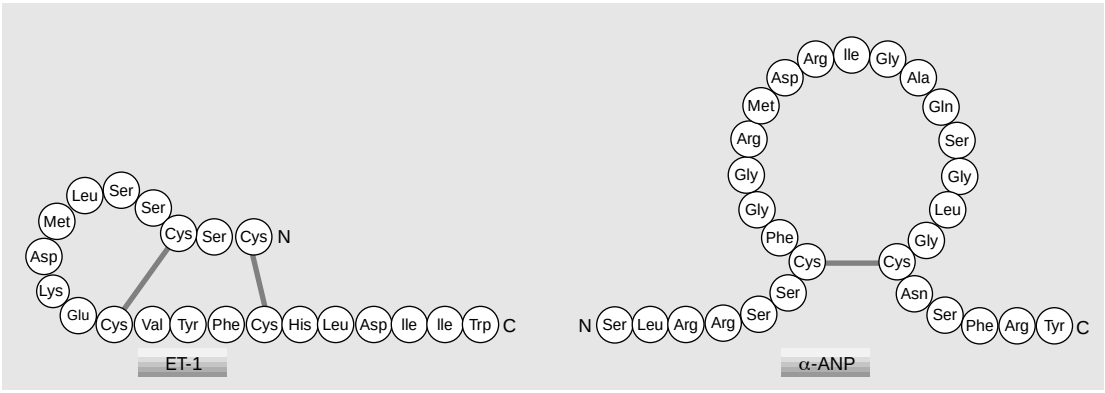


Fig. 21-3. Estructura química de la endotelina 1 (ET-1) y del péptido natriurético auricular (α-ANP). Las líneas de unión entre residuos de cisteína en la ET-1 y el ANP indican puentes disulfuro.

lina en macrófagos y monocitos (pero no en polimorfonucleares y linfocitos), lo que sugiere su implicación en la inflamación.

Se han encontrado niveles plasmáticos elevados de ET-1 en el infarto agudo de miocardio y la angina vasospástica, el shock cardiogénico y endotóxico, la hemorragia subaracnoidea, la insuficiencia renal aguda y en episodios agudos de asma. También se ha implicado a la endotelina en la hipertensión pulmonar hipóxica crónica, en la granulamatosis de Wegener y en el hemangioendotelioma.

El perfil farmacológico de la ET-2 es semejante al de la ET-1; en cambio, la ET-3 posee débil actividad vasoconstrictora y antiagregante plaquetaria. La carencia de inhibidores y antagonistas altamente selectivos hace difícil precisar el papel de las diferentes endotelinas en fisiopatología.

4. Manipulación farmacológica

Es prematuro definir áreas donde la actuación pueda tener interés terapéutico. La patología vascular es una buena candidata, pero no necesariamente la única. Hay dos formas posibles de intervención:

a) Inhibidores de la enzima convertidora de endotelina; un inhibidor relativamente selectivo, el **fosforamidón,** disminuye la presión arterial en ratas normotensas e hipertensas.

b) Antagonistas selectivos de receptores a endotelina.

En ambos casos se carece en la actualidad de fármacos con proyección clínica.

D. ATRIOPEPTINAS Y OTROS PÉPTIDOS

1. Introducción

Las atriopeptinas son un grupo de péptidos dotados de un anillo de 17 aminoácidos cerrado por un puente disulfuro (esencial para su actividad biológica), pero con diferencias en los aminoácidos del extremo N-terminal. El más interesante en nuestro ámbito es el péptido natriurético auricular humano (α-ANP) que tiene 28 aminoácidos (fig. 21-3) que deriva mediante hidrólisis de un precursor de 126 aminoácidos (pro-ANP). Inicialmente se localizó en miocitos auriculares, pero se ha demostrado su amplia distribución en vasos, pulmón, médula suprarrenal y SNC (péptido natriurético cerebral o BNP).

Se han descrito dos tipos de receptores (ANP_A y ANP_B) por los que el α-ANP tiene afinidad similar. Estos receptores están acoplados positivamente a guanililciclasa y su activación promueve la formación de GMPc (v. cap. 3). Un tercer tipo de receptor (ANP_C) es biológicamente inactivo, pero vehicula el acceso de ANP al interior celular, donde es degradado por enzimas lisosomales. Además de este mecanismo, la endopeptidasa neutra 24.11 degrada el ANP abriendo el anillo entre Cys^7 y Phe^8.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

El ANP inhibe la recaptación de Na^+ en el túbulo proximal y disminuye la reabsorción de Na^+ y agua en los túbulos colectores medulares. Así pues, es natriurético y diurético sin modificar la eliminación de K^+. Parte de estos efectos se debe a sus acciones vasculares sobre el riñón, donde produce dilatación de la arteriola aferente glomerular, aumento de la velocidad de filtración glomerular y redistribución del flujo sanguíneo. Es vasodilatador e inhibe la producción de renina y aldosterona.

En el SNC destaca su presencia en núcleos relacionados con el control de la ingesta de agua y la inhibición de la secreción de vasopresina.

A pesar de este conjunto de acciones, no se considera que el α-ANP circulante sea un regulador fisiológico del balance hidroelectrolítico. Sin embargo, la distensión de la pared auricular por aumento de la volemia, aumento de la presión arterial, etc., es el mecanismo que desencadena la secreción de ANP. Sus niveles plasmáticos están elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y ciertos casos de hipertensión esencial.

3. Aplicaciones terapéuticas

El propio ANP tiene interés potencial como diurético, ya que es un intenso natriurético sin pérdida de potasio y es capaz de deprimir el sistema renina-angiotensina. Este perfil lo haría útil en la retención hídrica resistente a diuréticos convencionales o cuando existe deterioro de la función glomerular. Para que tenga uso clínico es necesario encontrar análogos de mayor semivida y que sean activos por vía oral. Una posibilidad es la sustitución de Cys^7 por ácido 3-mercaptopropiónico que lo hace resistente a endopeptidasas.

Otra alternativa es el bloqueo de los receptores ANP_C o la inhibición de la endopeptidasa neutra, con el fin de incrementar el efecto del ANP endógeno. La indicación clínica de estos inhibidores sería como diuréticos y en la insuficiencia cardíaca. Algunos fármacos (p. ej., candoxatril) se han estudiado en las fases I y II de ensayos clínicos. También se han estudiado inhibidores duales de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra. Estos fármacos serían útiles en hipertensión asociada a expansión de volumen y baja renina donde la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora es limitada. Debe recordarse en este caso que los inhibidores de la endopeptidasa neutra tienen también potencial como analgésicos, ya que son inhibidores de la encefalinasa (v. cap. 25).

4. Otros péptidos

Es creciente el número de péptidos de acción local (auto/paracrino) identificados en diversas partes del organismo. Muchos de estos péptidos se encuentran en células del sistema APUD (v. caps. 24 y 44).

II. CITOCINAS

1. Características generales

Se denominan *interleucinas* los autacoides de carácter polipeptídico que desempeñan un papel en la respuesta inmunológica, la reacción inflamatoria y la hemopoyesis. El origen celular de las interleucinas es muy diverso. Las producidas por linfocitos T y monocitos activados por estimulación antigénica se denominaron *linfocinas* y *monocinas,* respectivamente. La complejidad de sus acciones intercelulares sobre los diversos tipos de leucocitos —y no sólo de linfocitos y monocitos— justifica la denominación de interleucinas. El hallazgo de que algunas de ellas son producidas por, y pueden actuar sobre, otros tipos celulares (células endoteliales y epiteliales, fibroblastos, astrocitos, etc.) ha conducido a la denominación más genérica y preferible de *citocinas.*

Se trata de hormonas locales genuinas (sistema auto/paracrino), aunque algunas tienen además una función endocrina. Se han descrito más de 50 citocinas con escasa relación estructural entre ellas, excepto ser generalmente moléculas monocatenarias de 8 a 25 kD. Algunas citocinas son glucoproteínas cuyo tamaño molecular no excede los 80 kD. No están preformadas (es decir, no se expresan de forma constitutiva) sino que su síntesis se induce en respuesta a estímulos activadores, se liberan y actúan sobre receptores específicos de membrana celular, cuya

expresión es también a veces un fenómeno transitorio de *up-regulation*. Las citocinas ejercen su actividad de un modo secuencial, coordinado y están sometidas a una compleja interregulación destinada a mantener la homeostasia de procesos de proliferación, diferenciación y reparación celulares.

No es posible, en el reducido espacio de este capítulo, sintetizar un campo en intensa expansión, como es el de las citocinas. Las hemos agrupado por su origen, es decir, por el tipo celular que de forma principal —pero no exclusiva— contribuye a su producción y por algunas de sus características, para exponer a continuación sus receptores específicos e indicaciones terapéuticas. Es recomendable la consulta de bibliografía especializada.

2. Citocinas derivadas de monocitos

El «sistema de fagocitos mononucleares» tiene una amplia distribución (monocitos, macrófagos tisulares, células de Kupffer, células mesangiales renales, etc.) y una diversidad de funciones, desde la fagocitosis hasta fenómenos inmunitarios complejos, como es el hecho de que los monocitos sean las células presentadoras de antígeno (APC) a los linfocitos T. Los monocitos activados liberan una diversidad de factores que participan en la respuesta inflamatoria y en la lesión tisular: enzimas lisosómicas, radicales libres, mediadores lipídicos (eicosanoides y PAF) y varias citocinas, como se indica a continuación.

La interleucina 1 (**IL-1**) es un polipéptido (~17 kD) con dos formas, IL-1α (unida a célula) e IL-1β (soluble y predominante en fluidos biológicos). También existe un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), quizás un modulador endógeno de la actividad de IL-1. Aunque la fuente principal de IL-1 es el macrófago activado, es producido asimismo por otros muchos tipos celulares (fibroblastos, células endoteliales y epiteliales, algunos linfocitos B, etc.) en respuesta a lesión tisular, infección o *challenge* antigénico. La IL-1 tiene una gran diversidad de funciones biológicas, como sugiere el hecho de que la mayoría de células de nuestro organismo pueden expresar receptores para esta citocina. Así, la IL-1 es primordial en la respuesta inmune (mitógeno de linfocitos T y B, v. fig. 23-1) e inflamatoria, tanto local (promueve la síntesis de mediadores lipídicos, óxido nítrico y otras citocinas, y de moléculas de adhesión leucocitaria), como sistémica (estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, causa neutrofilia y fiebre).

En el factor de necrosis tumoral (**TNF**) existen dos formas, α y β, esta última es denominada también *linfotoxina*, produce prostanoides, citocinas y moléculas de adhesión en células endoteliales, es quimiotáctico de neutrófilos y macrófagos, y activa fibroblastos. La IL-1 actúa de modo sinérgico con TNF-α.

La **IL-6** (19-30 kD) es un mediador inflamatorio que funciona también como hormona circulante (pirógeno y proteínas de fase aguda) y está implicada en la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, y en la hemopoyesis. Los macrófagos producen asimismo un factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos (**G-CSF**) (v. cap. 58).

3. Citocinas derivadas de linfocitos

La activación de determinadas subpoblaciones de linfocitos T (colaboradores, *helper* o $CD4^+$) por estimulación antigénica da lugar a la producción de una diversidad de citocinas. La mejor estudiada es la **IL-2** (~15 kD) que causa expansión clonal de linfocitos T específicos para el antígeno, constituyendo así un punto clave en la respuesta inmunológica (v. cap. 23). Además tiene actividad sobre linfocitos B, células asesinas naturales o *natural killer* (NK) y monocitos. La **IL-3** (~15 kD) es un estimulador pluripotencial de células hemopoyéticas.

La **IL-4** (~15 kD) genera la proliferación y maduración de linfocitos B, y el crecimiento y activación de linfocitos T (diferenciación de células T_H2), y otros tipos celulares (eosinófilos, monocitos, mastocitos y timocitos). La **IL-5** (~20 kD) es un factor activador de eosinófilos con poco efecto sobre linfocitos B en la especie humana.

Los linfocitos T también producen IL-6, TNF-β, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos (**GM-CSF**) (v. cap. 58, III), e interferón γ.

4. Factores quimiotácticos

Estos mediadores son parte esencial del fenómeno de atracción o reclutamiento celular que tiene lugar en el área donde se ha producido lesión tisular e inflamación. Cabe citar los mediadores lipídicos como leucotrieno B_4, 15-HETE y PAF (v. cap. 20), componentes del complemento (C5a), los *factores quimiotácticos de eosinófilos* (ECF-A) preformados en basófilos/mastocitos y un grupo de citocinas denominadas **quimiocinas.**

Se han descrito unas 20 quimiocinas de naturaleza peptídica (70-90 aminoácidos) que se distribuyen en 3 subfamilias denominadas C, CC y CXC. Las quimiocinas CXC (p. ej., **IL-8** de ~8 kD) tienen preferencia por neutrófilos. Los miembros de la subfamilia CC pueden atraer macrófagos y leucocitos (excepto neutrófilos), como es el caso de RANTES *(Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted),* MIP-1α *(monocyte-inflammatory protein-1α),* y MCP *(monocyte chemotactic protein)* o, por el contrario, ser selectivas de eosinófilos, como la *eotaxina*. *Linfotactina* es el único miembro descrito de la subfamilia C. Las quimiocinas no sólo están implicadas en la inflamación aguda y crónica, sino también en mielopoyesis, angiogénesis y en la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana.

5. Otras citocinas

Los **interferones** son proteínas generadas por la infección vírica y otros estímulos. Se han descrito tres clases:

IFN-α (19,5 kD), IFN-β e IFN-γ (40-50 kD). Casi cualquier célula puede producir IFN-α e IFN-β (macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, etc.) a diferencia de IFN-γ de producción restringida a linfocitos T activados por antígeno. Todos los interferones tienen actividad antivírica y antitumoral. Además, IFN-γ tiene un papel central en el control de la respuesta inmunológica (v. capítulos 23, 62 y 71).

Las células de la estroma de médula ósea generan un factor (**IL-7**) importante en el desarrollo de células precursoras de linfocitos B. La interleucina 9 (**IL-9**) promueve el crecimiento de mastocitos. Algunas interleucinas tienen un carácter inhibidor, así la **IL-10** inhibe la producción de varias citocinas (IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ) y la expansión clonal de linfocitos T. El factor de crecimiento y transformación-β (TGF-β) regula procesos de reparación (fibroblastos) y angiogénesis, pero posee actividad inhibidora de funciones inmunológicas y hemopoyéticas. Se han descrito factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), macrófagos (M-CSF) y de ambos tipos celulares (GM-CSF). Existe además una diversidad de *factores de crecimiento* que son también considerados citocinas (p. ej., el factor de crecimiento de origen plaquetario o PDGF, implicado en la patogenia de arteriosclerosis y asma).

6. Receptores de citocinas

Los efectos de las citocinas están mediados por la activación de receptores específicos, algunos de los cuales ya han sido clonados. Los receptores de citocinas se agrupan en varias «superfamilias» por homología estructural. La superfamilia inmunoglobulina agrupa, entre otros, los receptores para IL-1 y M-CSF. La superfamilia hemopoyetina, a la que pertenece el receptor de eritropoyetina, incluye los receptores para IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, interferones, G-CSF y GM-CSF. Los receptores de IL-6 tienen características propias de estas dos superfamilias. Los receptores de TNF constituyen una familia diferente. Los receptores para quimiocinas forman parte de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3).

Los mecanismos de transducción intracelular no están bien dilucidados. En varios casos, se produce la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear κ B (NFκB) y el AP-1. En otros, se produce a través de proteína G la activación de PLCβ, fosfolipasa D y proteín-cinasa C.

7. Implicaciones terapéuticas

Se espera que el impacto clínico derivado del creciente conocimiento de las citocinas sea considerable, aunque en la actualidad sólo es posible ofrecer un número escaso de aplicaciones terapéuticas.

El grupo más desarrollado en cuanto a utilización terapéutica es, sin duda, el de los interferones. El interferón α se utiliza en algunas leucemias (tricoleucemia o leucemia mieloide crónica), en el linfoma cutáneo de células T, en el sarcoma de Kaposi asociado a sida, en el tratamiento de hepatitis crónica activa B y C, y en el condiloma acuminado (v. caps. 62 y 71). El interferón β resulta activo en el tratamiento de la hepatitis crónica activa y en la esclerosis múltiple (v. caps. 23 y 71). El interferón γ se utiliza en la granulomatosis crónica, pero también podría tener actividad en hepatitis, leishmaniosis y lepra. El G-CSF y el GM-CSF en sus formas recombinantes humanas (**filgrastim** y **sargramostim,** respectivamente, v. cap. 58), se prescriben en la recuperación de neutropenias producidas por quimioterapia y radioterapia, y también de origen inmunológico, congénitas e idiopáticas. La IL-2 se utiliza en el tratamiento del carcinoma renal (v. cap. 62) y de modo experimental en el tratamiento del melanoma.

Aún se encuentran en estudio otras aplicaciones terapéuticas. Así, la IL-1 podría tener interés como mieloprotector. La IL-1ra, así como fármacos que inhiben la síntesis (inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β) y la liberación de IL-1, tienen actividad potencial como antiinflamatorios. La IL-2 podría utilizarse como inmunopotenciador, mientras los anticuerpos antirreceptor de IL-2 y complejos de IL-2 con toxina diftérica pueden tener utilidad en el tratamiento de leucemia y linfomas que expresan receptores para IL-2 y en determinados transtornos autoinmunes. Los anticuerpos monoclonales anti-TNFα se están estudiando en el tratamiento de la inflamación crónica. La IL-3 y la IL-6 al parecer mejoran la recuperación de plaquetas. La manipulación de IL-3, IL-4 e IL-5 podría servir en el tratamiento de alergias y asma. El TGF-β tiene un papel potencial en la prevención de la mucositis. Es evidente que la disponibilidad de interleucinas recombinantes y el hallazgo de antagonistas selectivos permitirá avances terapéuticos en este campo para un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

Anand-Srivastava MB, Trachte GJ. Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 455-497.

Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 589-598.

Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996, 334: 1649-1654.

Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 281-306.

Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.

Liles WC, Van Voorhis WC. Review: nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995; 172: 1573-1580.

Lin C, Frishman WH. Renin inhibition: a novel therapy for cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 131: 1024-1034.

Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.

Luscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions* 1995; 45(supl): 237-253.

Marceau F. Kinin B_1 receptors: a review. *Immunopharmacology* 1995; 30: 1-26.

Margolius HS. Kallikreins and kinins. Molecular characteristics and cellular and tissue responses. *Diabetes* 1996; 45(supl 1): S14-S19.

Negus RP. The chemokines: cytokines that direct leukocyte migration. *J R Soc Med* 1996; 89: 312-314.

Opgenorth TJ. Endothelin receptor antagonism. *Adv Pharmacol* 1995; 33: 1-65.

Regitz-Zagrosek V, Neuss M, Holzmeister J, Warnecke C, Fleck E. Molecular biology of angiotensin receptors and their role in human cardiovascular disease. *J Mol Med* 1996; 74: 233-251.

Rosenberg SH. Renin inhibitors. *Prog Med Chem* 1995; 32: 37-114.

Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.

Stewart JM. Bradykinin antagonists: development and applications. *Biopolymers* 1995; 37: 143-155.

Stock P, Liefeldt L, Paul M, Ganten D. Local renin-agiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role. *Cardiology* 1995; 86(supl 1): 2-8.

Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease. *Am Heart J* 1995; 130: 601-610.

Timmermans PB, Duncia JV, Carini DJ, et al. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *J Hum Hypertens* 1995; 9(supl 5): S3-S18.

Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16(supl N): 79-85.

Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The angiotensin IV system: functional implications. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 23-52.

22

Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos

M. Feria

En el presente capítulo se estudia un conjunto de fármacos con características diferenciales bastante nítidas. Éstos pueden agruparse de la siguiente manera:

a) Fármacos analgésicos que poseen actividad antitérmica y, en su mayoría, antiinflamatoria. Con frecuencia se los denomina por su acrónimo (AINE: **A**nti**I**nflamatorios **N**o **E**steroideos) para diferenciarlos de los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria que se estudian en el capítulo 52.

b) Fármacos antiinflamatorios con actividad antiartrítica. En virtud de su capacidad potencial de interferir en la evolución de ciertas enfermedades reumáticas de carácter crónico y progresivo, particularmente la artritis reumatoidea y sus variantes, se los suele denominar *fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoidea*. Carecen por sí mismos de actividad analgésica.

I. ANALGÉSICOS ANTITÉRMICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Propiedades diferenciales

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, aun con matizaciones, presentan claras diferencias (tabla 22-1) en relación con otro gran grupo de analgésicos, los opioides, que se estudian en el capítulo 25. El fármaco prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE (tabla 22-2).

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente, es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica, de ahí que su utilización clínica dependa tanto de su eficacia como de su toxicidad relativas.

Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica, a muchos otros. Como comparten una capacidad elevada de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, de las cuales no son conscientes generalmente los consumidores, su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación.

2. Mecanismo general de acción

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibidor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (v. cap. 20). Algunos de

Tabla 22-1. Principales características diferenciales entre los AINE y los analgésicos opioides

Acción farmacológica	AINE	Opioides
Analgesia		
Lugar de acción	Preferentemente periférica	Preferentemente central
Eficacia	Moderada	Intensa
Usos clínicos	Cefaleas, artralgias, mialgias o dolores moderados	Dolores viscerales o dolores intensos
Otras acciones	Antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante	Narcosis, sueño, dependencia y tolerancia

Tabla 22-2. Principales grupos de AINE

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Ácidos	
Salicílico	Ácido acetilsalicílico
Enólicos	
Pirazolonas	Metamizol
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam y meloxicam
Acético	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco
Piranoindolacético	Etodolaco
Propiónico	Naproxeno
Antranílico	Ácido mefenámico
Nicotínico	Clonixina
No ácidos	
Sulfoanilidas	Nimesulida
Alcanonas	Nabumetona
Paraaminofenoles	Paracetamol

estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares involucrados en la modulación de una determinada función o proceso patológico y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el ácido araquidónico (p. ej., no afectan la actividad enzimática de las lipoxigenasas que originan leucotrienos y HPETE, ni otras vías no enzimáticas que dan lugar a los isoprostanos). Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores.

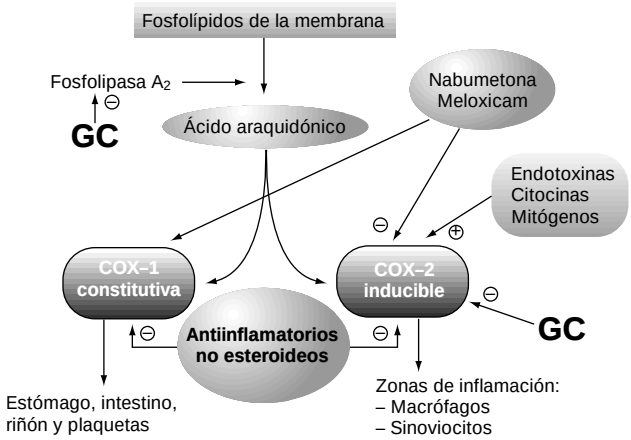


Fig. 22-1. Representación esquemática de la acción de los AINE, glucocorticoides (GC) e inductores de la expresión sobre la COX-1 y COX-2.

El descubrimiento de la existencia de, al menos, dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE que afecten selectivamente una u otra isoforma. Como se explica en el capítulo 20 (v. tabla 20-1), COX-1 tiene características de enzima constitutiva, y su actividad tiene que ver con la participación de las PG y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 tiene características de enzima inducible, en determinadas células, bajo circunstancias patológicas (p. ej., en macrófagos, monocitos, células endoteliales y sinoviales en el curso de un proceso inflamatorio) por el concurso de diversas citocinas y mediadores de la inflamación (fig. 22-1 y tabla 20-1).

La estructura tridimensional de la COX-1 ovina es conocida y consta de tres diferentes dominios: un dominio del tipo factor de crecimiento epidérmico, una unidad de fijación a la membrana y un dominio catalítico, con dos sitios adyacentes responsables de la actividad ciclooxigenásica y peroxidásica. El sitio ciclooxigenásico reside en una cavidad que contiene en su centro un residuo aceptor de tirosina (Tir385), al final de un largo canal hidrófobo. Tanto la cavidad como el canal están recubiertos por residuos no polares, situándose en la entrada de la cavidad un residuo de serina (Ser530). El AAS acetila irreversiblemente dicho residuo de serina, impidiendo el acceso del ácido araquidónico al dominio catalítico. Otros AINE interactúan reversiblemente con diversos residuos en el canal y crean impedimentos estéricos en el acceso al sitio aceptor. Aunque la COX-1 y la COX-2 son homólogas sólo en el 60 %, los residuos de aminoácidos que tapizan la cavidad ciclooxigenásica y el canal son casi idénticos, como lo son las constantes K_m y $V_{máx}$ de ambas isoformas para el metabolismo del ácido araquidónico. La COX-1 se encuentra preferentemente asociada al retículo endoplásmico, mientras la COX-2 se asocia en mayor medida a la envoltura nuclear. Aunque aún no se conoce la estructura de la COX-2, en la tabla 22-3 se ofrece un resumen de las propiedades fisicoquímicas y la distribución tisular de ambas isoformas.

Las dos isoformas se expresan en circunstancias fisiológicas, pero si existen diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de la COX-1 no se afecta o lo hace en menor grado (2-3 veces). La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón γ, factor de necrosis tumoral α, interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos y osteoblastos) y tejidos (aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos). La expresión preferente de la COX-2 en diversas situaciones patológicas sugiere nuevas indicaciones terapéuticas para sus futuros inhibidores selectivos. Entre éstas destacan el tratamiento de lesiones nerviosas, el dolor, el asma, el parto prematuro, así como la terapéutica coadyuvante de adenomas y carcinomas del intestino grueso.

La inmensa mayoría de los AINE actualmente disponibles inhiben de manera no selectiva la actividad enzimá-

tica de ambas isoformas (fig. 22-1 y tabla 22-3) o, en todo caso, en mayor medida la de la COX-1, aunque los mecanismos de la inhibición sean algo diferentes. Así, el AAS es un inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas, mediante la acetilación covalente de un residuo de serina, en posición 530 en la COX-1 y en 516 en la COX-2, en el centro activo de la enzima. Como resultado, la COX-1 resulta permanentemente inactivada, mientras que la COX-2, acetilada, y aunque pierda también su actividad ciclooxigenásica, es capaz de sintetizar 15-HETE, pero la práctica totalidad de los restantes AINE, incluidos los salicilatos, inhiben la enzima de forma estereoespecífica, competitiva y reversible. Excepciones singulares a la acción más común de inhibición indistinta de ambas isoformas las constituyen la nabumetona y el meloxicam, que muestran cierta selectividad preferente, aunque no absoluta, para inhibir la COX-2 frente a la COX-1 (tabla 22-3). La importancia terapéutica que representaría disponer de un inhibidor selectivo de la COX-2 reside en el hecho de poder utilizarlo en el tratamiento de procesos inflamatorios, sin ocasionar ninguna de las reacciones adversas (p. ej., gastrointestinales, renales o de la coagulación) que caracterizan a los AINE clásicos.

Además, las concentraciones de AINE alcanzadas en los tejidos son, en general, suficientemente elevadas como para inhibir la enzima *in vivo*, apreciándose un claro descenso en la concentración de eicosanoides tisulares, plasmáticos y urinarios tras la administración de estos fármacos. Existen, sin embargo, diferencias en la actividad de la ciclooxigenasa en los diversos tejidos, en su susceptibilidad a la acción inhibidora de los distintos AINE o en la capacidad relativa de éstos de inhibir la síntesis de la COX en exudados inflamatorios frente a la de inhibir la migración leucocitaria. Esto puede indicar que otras acciones de los AINE, independientes de la inhibición de la ciclooxigenasa, contribuyen a alguno de sus efectos terapéuticos. Si a ello se suman las diferencias en la selectividad a la inhibición de COX-1 y COX-2, así como sus peculiaridades farmacocinéticas, que condicionan una diferente difusión tisular, celular o subcelular, podemos empezar a entender la diversa potencia y espectro de acción farmacológica de estos fármacos.

Tabla 22-3. Comparación de las CI_{50} (μg/ml) para la inhibición de COX-2 relativa a COX-1 de diversos AINE de uso clínico

AINE	Relación COX-2/COX-1
AAS	166
Piroxicam	33-250
Indometacina	14,7-107
Ibuprofeno	0,6-15
Clonixinato de lisina	10
Paracetamol[a]	7,4
Ketorolaco	7
Diclofenaco	0,7-7,6
Naproxeno	0,6-5,9
Salicilato sódico	2,8
Etodolaco	0,8
6-MNA[b]	0,14-1,4
Meloxicam	0,013-0,8

[a] CI_{30}:
[b] Metabolito activo de la nabumetona.
Un valor inferior a 1 indica una inhibición preferente de COX-2 frente a COX-1.
Modificado de Mitchell et al, 1993; Pairet et al, 1996, y Pallapies et al, 1995.

3. Acciones farmacológicas con interés terapéutico

3. 1. Acción analgésica

La actividad antiálgica de los AINE es de intensidad moderada o media, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a éstos presentan la ventaja de no alterar el sensorio o la percepción, lo cual redunda, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas moderadas de migraña. A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos (p. ej., renales) y dolores de origen canceroso en sus primeras etapas. Los AINE están indicados especialmente en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las prostaglandinas (p. ej., dismenorreas o situaciones, como metástasis óseas, que cursan con intensa actividad osteoclástica).

Clásicamente se ha aceptado que la acción analgésica de los AINE tiene lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las PG producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular, impidiendo, por lo tanto, que los eicosanoides contribuyan, con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.). Sin embargo, no existe ninguna correlación precisa entre la actividad anticiclooxigenasa *in vitro* y el efecto analgésico en todos los modelos de dolor experimental o clínico. El caso más extremo es el del paracetamol, que siendo tan útil como los demás AINE en ciertos dolores moderados no es buen inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en tejidos periféricos. Además, existe toda una serie de mediadores celulares no prostaglandínicos que también participan en la estimulación de los nociceptores periféricos, sobre los cuales apenas se está comenzando a desvelar el efecto de los AINE. Por último, aunque la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico permanece como un importante mecanismo de su acción antiálgica, existen datos que sugieren que para algunos de ellos no debe descartarse un lugar de acción central.

Aunque no hay una hipótesis unitaria, se proponen, entre otros, los siguientes mecanismos de acción central: *a)* inhibición de la síntesis de

PG a nivel espinal y cerebral, producidas como consecuencia del aumento de la actividad neuronal en respuesta a la estimulación de aferencias nociceptivas periféricas; *b)* incorporación a la membrana plasmática, modificando su viscosidad e interfiriendo en la generación de las señales de transducción dependientes de proteínas G; *c)* activación de vías serotonérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa en el asta posterior de la médula espinal; *d) down-regulation* del sitio modulador redox del complejo receptor NMDA-canal iónico, y *e)* abolición de la inducción por aminoácidos excitatorios de genes de expresión inmediata (p. ej., *c-fos*).

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas. Otro factor que debe considerarse como algogénico en la inflamación es la infiltración celular. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica, pero en determinadas inflamaciones reumáticas, el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINE como analgésicos y como antiinflamatorios; de ahí su limitación en el tratamiento de dichos procesos, como se explica más adelante.

3.2. Acción antitérmica

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina y conductal compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 ºC. Como mecanismo de alerta y defensa cumple una función adaptativa fisiológica y no debería ser **siempre** objeto de tratamiento (p. ej., no se ha demostrado que la disminución de la temperatura corporal hasta niveles dentro del intervalo normal mejore la curación de enfermedades infecciosas y muchos autores sostienen que, siempre que sea compatible con la comodidad del enfermo, niveles inferiores a 39 ºC no deberían ser tratados).

El mantenimiento de la homeostasia térmica adecuada depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos de producción y conservación del calor, y aquéllos implicados en su disipación, cuyo control se lleva a cabo por medio de un grupo de neuronas situadas en la región del área preóptica/hipotálamo anterior (PO/HA), que fisiológicamente se estimulan ante incrementos de temperatura y responden poniendo en marcha los mecanismos disipadores de calor. El desencadenamiento de una reacción febril implica la existencia de *pirógenos endógenos* (citocinas, como IL-1β, IL-6, TNF_{α}, e interferones β y γ, v. cap 21) o tóxicos (endotoxinas o lipopolisacáridos liberados de bacterias gramnegativas) en áreas del SNC relacionadas con el control de la temperatura. Como áreas centrales importantes en el reconocimiento de los pirógenos endógenos circulantes destacan los órganos circunventriculares, que carecen de barrera hematoencefálica y, dentro de éstos, especialmente el órgano vascular de la *lamina terminalis*, donde se expresa la COX-1. El reconocimiento del/de los pirógenos origina la síntesis de prostaglandinas, principalmente E_2, como primer paso en la patogénesis de la fiebre, que actuarían (mediante el incremento en el AMPc) como mediadores paracrinos locales en el propio órgano vascular y áreas adyacentes (PO/HA), a partir de las cuales se coordinaría la respuesta febril.

La participación de las prostaglandinas como mediadores de la acción hipertérmica de los pirógenos se apoya en varios datos: *a)* los AINE no bloquean la producción de los pirógenos por parte de los macrófagos ni su penetración en el SNC; *b)* los AINE, en particular el AAS, son antitérmicos muy eficaces y, administrados en el área PO/HA, contrarrestan la fiebre originada por pirógenos o ácido araquidónico, pero no la provocada por aplicación directa de PGE_2; *c)* la administración central o periférica de algunas prostaglandinas, como PGE_1, PGE_2 y $PGF_{1\alpha}$, produce fiebre, y *d)* la concentración de prostaglandinas en el hipotálamo aumenta tras la administración de endotoxinas bacterianas. Demostrada la actividad hipertérmica de las PGE aplicadas en la región del órgano vascular de la *lamina terminalis* y PO/HA, así como su incremento durante el choque febril pirogénico y la acción bloqueante de la síntesis de PG por los AINE, resulta lógico proponer que su acción antitérmica sea consecuencia de su efecto inhibidor central de la síntesis de PG.

3.3. Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.) aunque, en ocasiones, su exageración y persistencia no parezca que sirve a tal propósito. La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos, en tres fases en las que intervienen mecanismos diferentes: *a)* fase aguda, cuyos signos distintivos son la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar; *b)* fase subaguda, en la que se produce una infiltración leucocitaria y de células fagocíticas, y *c)* fase crónica, en la cual existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados. El número de células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos) y sanguíneas (leucocitos y plaquetas), y de mediadores químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio y variable, siendo asimismo diferente su participación en cada proceso. Aunque en muchas ocasiones la inflamación es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores generan procesos en cascada que facilitan su cronificación.

La capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable (en general son más eficaces frente a infla-

maciones agudas que crónicas), dependiendo del tipo de proceso inflamatorio, participación relativa de algunos eicosanoides en él y también de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos de acción independientes de la inhibición de las ciclooxigenasas. Al inhibir la síntesis de PG y tromboxanos, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica (v. tabla 20-2), interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación.

Sin embargo, la actividad anticiclooxigenásica no explica el conjunto de la acción antiinflamatoria de los AINE. De hecho, las concentraciones tisulares eficaces para reducir la inflamación son más elevadas que las necesarias para inhibir la actividad de la enzima, en consonancia quizá con la expresión preferente de la COX-2 (menos sensible a la inhibición por los AINE que la COX-1) en focos inflamatorios. Los AINE pueden interferir en diversas funciones de los neutrófilos, que son las células más abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres; muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y es posible que tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE, como su capacidad de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A_2, la incorporación de precursores del ácido araquidónico a la membrana de monocitos y macrófagos, la integridad de la membrana lisosómica o el acoplamiento entre ciertos receptores y sus moléculas efectoras, incluyendo aquéllos regulados por proteínas G. Asimismo, debe recordarse que las prostaglandinas estables (PGE_1, PGE_2 y PGI_2) poseen propiedades tanto pro como antiinflamatorias. Entre las primeras destacan la capacidad de producir vasodilatación, actuar sinérgicamente con el componente C5a del complemento o el leucotrieno B_4 para producir edema, mediar en el desarrollo de la fiebre y mialgia en respuesta a la IL-1, actuar en sinergia con la bradicinina para producir dolor o inhibir la función de los linfocitos T supresores. Entre las segundas se ha demostrado que pueden inhibir *in vitro* la activación de neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares interfiriendo en el acoplamiento estímulo-respuesta, y reducir procesos inflamatorios experimentales. Dependiendo del efecto que predomine en una fase concreta de un determinado proceso inflamatorio, los AINE incluso podrían tener efectos deletéreos sobre éste.

Nuestro conocimiento de las primeras etapas en la patogenia de la inflamación ha cambiado sustancialmente en los últimos años como consecuencia de la explosión de información relativa a las moléculas de adhesión que gobiernan la migración leucocitaria desde los vasos sanguíneos y su acumulación en focos inflamatorios. Más que ser atraídos hacia las áreas de lesión o infección por un gradiente de concentración de moléculas quimiotácticas (p. ej., componentes del complemento activados o péptidos liberados por microorganismos), los leucocitos son dirigidos hacia el foco inflamatorio por la interacción con el endotelio activado por citocinas o productos bacterianos. Tras ser *captados* por el endotelio, a la altura de las vénulas poscapilares, los leucocitos son activados,

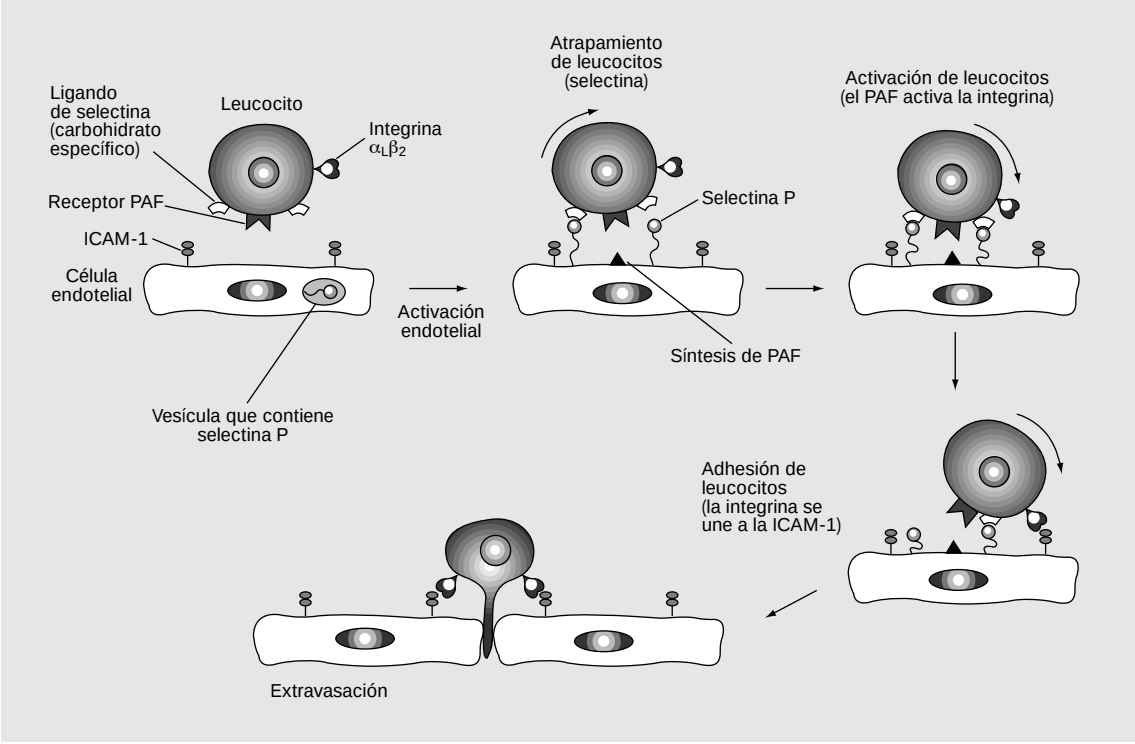


Fig. 22-2. Interacciones entre proteínas de adhesión celular durante la adhesión inicial y firme de leucocitos a células endoteliales. PAF: factor de activación plaquetaria.

reforzándose su adhesión a él y migrando a través de los vasos. La interacción entre las células endoteliales y los leucocitos tiene lugar por el concurso de moléculas de adhesión pertenecientes a tres grandes familias: integrinas, selectinas y proteínas de membrana pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas (fig. 22-2).

Las *integrinas* son proteínas de adhesión heterodiméricas, de origen muy primitivo y evolutivamente muy conservadas. El ligando de algunas integrinas sobre el endotelio y otras células es la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las integrinas leucocitarias se expresan de forma constitutiva en la superficie del leucocito, aunque necesitan ser activadas (posiblemente mediante la fosforilación/desfosforilación de sus dominios citoplásmicos) para cumplir su función adhesiva, siendo éste un posible *locus* de actuación de algunos antiinflamatorios. Por último, algunas otras integrinas (p. ej., los receptores de la fibronectina y la vitronectina) median la adhesión entre los leucocitos y el colágeno, elastina y proteoglucanos, lo cual es importante en el desarrollo de las lesiones inflamatorias.

Las *selectinas* constituyen un grupo de moléculas de adhesión que se expresan preferentemente, aunque no de forma exclusiva, en los linfocitos (selectina L), plaquetas (selectina P) y endotelio (selectina E). Las primeras fases de la adhesión de los leucocitos a la superficie del endotelio requiere el concurso de las selectinas P, L y el factor activador de plaquetas. Posteriormente, la adhesión se fortalece por la interacción de integrinas β_2 leucocitarias con el ICAM-1 endotelial. La selectina E fue la primera molécula de adhesión inducible que se demostró en la célula endotelial y sólo se ha encontrado en esta localización. Las células endoteliales sintetizan y expresan selectina E tras ser estimuladas por diversas citocinas y péptidos (p. ej., IL-1α, IL-1β, TNFα, endotoxina o sustancia P) (v. cap. 21, II, 2). Al igual que la selectina P, retiene a los leucocitos unidos al endotelio para permitir la interacción más intensa de la integrina β_2 y el ICAM-1. En pacientes con artritis reumatoidea aumenta la expresión de selectina E sinovial, mientras los tratamientos con sales de oro la reducen.

La tercera familia de moléculas de adhesión implicadas en la inflamación es la superfamilia de las *inmunoglobulinas*. Algunos miembros de esta superfamilia intervienen en procesos de adhesión. Dos de ellos (ICAM-1 y VCAM-1), cuya expresión es estimulada por IL-1, TNFα e interferón γ, son ligandos para las integrinas leucocitarias y participan, por lo tanto, en los procesos de adhesión leucocito-célula endotelial.

La visión más actual de la inflamación se basa en la noción de que las moléculas de adhesión del endotelio y los leucocitos operan secuencialmente para enfrentarse a la lesión o infección. Los leucocitos se adhieren débilmente a los vasos por medio de la selectina L. En aquellos sitios donde el endotelio se encuentra activado, la adhesión se refuerza por medio de interacciones entre las selectinas L y P o entre la selectina E y los carbohidratos de las membranas leucocitarias. Esta adhesión se refuerza ulteriormente por la adhesión de ICAM-1-integrinas β_2, paso crítico en la migración de los leucocitos a través de las uniones entre las células endoteliales. Estas interacciones celulares conducen también a la formación de mediadores de la inflamación, como los eicosanoides que pueden potenciar o deprimir la respuesta inflamatoria.

Aunque nuestro conocimiento de la acción de los AINE sobre estas moléculas de adhesión es aún muy precario, la mayoría reduce la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares de adherirse al endotelio y algunos AINE experimentales inhiben el aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular (p. ej., selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) en células endoteliales estimuladas. Por último, el reclutamiento, activación y función de las células de la inflamación no sólo depende de las moléculas de adhesión anteriormente mencionadas, sino de la participación concertada de diversos mediadores solubles con capacidad quimiotáctica (p. ej., factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas y leucotrieno B_4), activadora (p. ej., factor de necrosis tumoral e IL-1) o moduladora (p. ej., la ejercida por la adenosina sobre los neutrófilos activados mediante receptores A_2).

Todos estos complejos mecanismos cobran especial importancia en las inflamaciones de carácter crónico y entre ellas en la *artritis reumatoidea*, clásicamente tratada con AINE en sus fases iniciales y moderadas. La articulación afectada por la artritis reumatoidea representa una respuesta autoinmune localizada en la que confluyen todos los elementos propios de dicha respuesta: activación de linfocitos T y B, liberación de numerosas linfocinas (IL-2, IFN-γ, factor de necrosis tumoral, etc.), formación y depósito de inmunocomplejos, intensa proliferación de células endoteliales y sinoviales, y acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos).

El *pannus*, de origen sinovial, prolifera e invade agresivamente el cartílago y los tendones mediante la acción de diversas proteinasas, llegando a producir resorción ósea. Los neutrófilos son activados por agentes flogísticos circulantes (p. ej., por el C5a), aumenta la expresión de CD11b/CD18 en su superficie y la de moléculas de adhesión endotelial (selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) acumulándose en los microvasos de las áreas afectadas, en la sinovial bajo el estímulo quimiotáctico del LTB_4, el PAF y otros factores. Fruto de todas estas interacciones es la generación por los neutrófilos de radicales libres, la desgranulación y liberación de múltiples enzimas y la generación de eicosanoides: LTB_4 de la vía de la lipoxigenasa y PGE_2 (preferentemente) de la vía de la ciclooxigenasa. Esta última contribuye a la vasodilatación local con aumento de la permeabilidad vascular, a la producción de fiebre, a la sensibilización local de nociceptores articulares, a la resorción ósea y a la modulación de la respuesta inmune. También, las células sinoviales, activadas por la IL-1 de los macrófagos y otros factores, sintetizan y liberan eicosanoides y muchos otros productos enzimáticos

Se comprende que, en todo este conjunto de células y mediadores celulares de la inflamación, el papel de las prostaglandinas sea muy limitado. Sin embargo, es posible que en las primeras fases de estos procesos y en determinados casos contribuyan de un modo más relevante, de forma que la inhibición de su síntesis por los AINE reduzca parte de la compleja sintomatología articular. De lo expuesto se desprende la imposibilidad de controlar todos los mecanismos patógenos del proceso inflamatorio de la artritis reumatoidea mediante la inhibición de las ciclooxigenasas con AINE. Su acción analgésica y antiinflamatoria parcial contribuye a mejorar sintomáticamente las lesiones de evolución moderada, pero en absoluto es capaz de controlar el curso progresivo que evoluciona con cierta agresividad.

3.4. Acción antiagregante plaquetaria

Es una acción que no comparten en la misma medida todos los AINE, aunque sea consecuencia de su efecto

inhibidor de la COX-1. Reviste especial interés terapéutico en el caso del AAS debido, probablemente, al hecho de que su efecto inhibidor de la ciclooxigenasa es irreversible. Esta inhibición, que en la mayoría de las células del organismo se solventa con la síntesis de nuevas moléculas de COX, cobra un especial protagonismo, terapéutico o indeseable, en las plaquetas. Éstas son incapaces de sintetizar nuevas proteínas y una vez acetilada su COX, en el paso por la circulación portal previamente a la desacetilación hepática del AAS, resulta inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Como consecuencia de esta acción se produce un marcado descenso de los niveles de TXA_2 plaquetario (responsable de parte de los mecanismos que provocan la agregación plaquetaria). Esta acción, que es utilizada terapéuticamente en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales puede, asimismo, devenir en reacción adversa facilitando la aparición de hemorragias, especialmente en tratamientos o situaciones concurrentes que afecten la coagulación sanguínea (v. cap. 46).

3.5. Acción uricosúrica

La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que sólo es apreciable con algunos AINE (p. ej., dosis elevadas de salicilato, fenilbutazona y sulfinpirazona). Esto no limita la utilidad de otros AINE en el tratamiento del ataque agudo de gota, en el cual, a dosis altas, son útiles en virtud de su acción analgésica y antiinflamatoria (v. cap. 56).

4. Reacciones adversas comunes

4.1. De localización gastrointestinal

Como grupo, los AINE se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales (las más frecuentes leves, pero algunas muy graves). Son frecuentes (15-25 %) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (el 40 % en pacientes que consumen AINE durante 3 meses). En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o duodenal se estima en el 15 y el 5 %, respectivamente. Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones (aumento del riesgo por un factor de 3 a 4) e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de muertes por un factor de 5.

La mayoría de los pacientes con erosiones o ulceraciones gastroduodenales no presenta síntomas, salvo que se presente una perforación o hemorragia. Sin embargo, aunque las úlceras asintomáticas provocadas por los AINE son de significación clínica limitada, predisponen claramente a los pacientes a sufrir complicaciones graves. En este sentido, es importante la identificación de los subgrupos de pacientes y de los factores de riesgo que predispongan a sufrir una complicación: antecedente de úlcera péptica, hemorragia o perforación relacionada con el consumo de AINE o no, consumo de AINE muy ulcerógenos, a dosis elevadas o de acción prolongada, edad superior a 60 años y consumo concurrente de corticoides o anticoagulantes. Algunos estudios han sugerido, asimismo, que las mujeres y los pacientes con enfermedad cardíaca corren mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas del uso crónico de AINE.

Como ocurre con otros efectos, la incidencia y gravedad de la alteración gastrointestinal difieren según el fármaco que se considere. En relación con aquellas reacciones adversas que afectan de forma más significativa la morbilidad y la mortalidad (hemorragias o perforaciones), de los resultados de un reciente metaanálisis epidemiológico, realizado con la colaboración de 11 instituciones de 6 países, se derivan las siguientes conclusiones: *a)* existen amplias diferencias entre los diversos AINE en cuanto al riesgo de causar una hemorragia gastrointestinal o la perforación de una úlcera; *b)* dado que no existen diferencias importantes en la eficacia, la elección de un tratamiento de primera línea con estos fármacos debería basarse en su toxicidad relativa; *c)* de los fármacos más habitualmente utilizados, el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos gastrolesivos; el AAS, el sulindaco, el naproxeno y la indometacina se sitúan en un nivel intermedio y el ketoprofeno y el piroxicam son los más gastrolesivos, y *d)* algunas de las diferencias pueden explicarse por las dosis utilizadas (en principio, dentro del intervalo eficaz), pudiendo perderse la ventaja relativa de los menos gastrolesivos al aumentar la dosis.

Los AINE lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: *a)* un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado y *b)* un efecto sistémico, que es menos específico que la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa.

La mayoría de los AINE son ácidos débiles que, a pH bajo, son solubles en lípidos y atraviesan las membranas plasmáticas de las células de la superficie gastrointestinal. Al pH intracelular se ionizan, pierden liposolubilidad y son parcialmente atrapados dentro de dichas células. En esta situación, los AINE lesionan las células de la mucosa por diversos mecanismos que incluyen: desacoplamiento de fosforilación oxidativa mitocondrial, reducción de la formación de ATP, pérdida de la integridad funcional del citosqueleto, aumento de la permeabilidad de la mucosa, pérdida de Na^+ y K^+ intracelular, retrodifusión de H^+ desde la luz gástrica e inhibición de la síntesis de PG y, por lo tanto, de su efecto protector sobre la mucosa (v. cap. 20).

Endoscópicamente, esta lesión local se describe como una gastritis superficial y una hemorragia submucosa que, en general, no permite anticipar los síntomas, no suele tener significación clínica y puede resolverse incluso con el uso continuado de AINE. La lesión local puede minimizarse o eliminarse utilizando preparaciones galénicas de AINE con cubierta entérica, profármacos (p. ej., sulindaco), reduciendo la acidez gástrica con un antagonista de receptores H_2 (p. ej., ranitidina) o con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol). En contraste con la lesión superficial aguda producida por la acción local, el uso crónico de AINE puede ocasionar úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse. Estos efectos al parecer son el resultado de la acción inhibidora sistémica de la síntesis de prostaglandinas. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de dicha síntesis y su alteración reduce la producción de moco, la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo a la mucosa. Esta alteración de la barrera protectora permite el desarrollo de una lesión crónica. Además, los AINE alteran la agregación plaquetaria (dependiente de la síntesis de prostaglandinas), lo cual contribuye a aumentar el riesgo de que se produzcan hemorragias, especialmente si existe lesión previa.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas. Los efectos sistémicos de los AINE son suficientes para causar ulceraciones y complicaciones, sin la contribución de sus efectos locales. Esto se pone de manifiesto por el hecho de que el uso de preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica puede reducir, pero no eliminar, la incidencia de ulceración gastrointestinal.

A estos efectos pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos de la mucosa o la existencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco o el propio estrés producido por el dolor crónico.

Profilaxis y terapéutica de la úlcera asociada a AINE. A pesar de la elevada incidencia de ulceraciones, el riesgo de sufrir una complicación gastrointestinal durante el consumo crónico de AINE por la población en general es relativamente bajo (1-5 %/año). En cualquier caso, este riesgo podría minimizarse mediante una selección adecuada de los AINE menos ulcerógenos y de una adecuada profilaxis farmacológica en los pacientes de alto riesgo.

Estudios epidemiológicos retrospectivos han comprobado que el etodolaco, el diclofenaco, el ibuprofeno, la nabumetona y los salicilatos no acetilados son menos lesivos para la mucosa gástrica que otros AINE, aunque las comparaciones en muchas ocasiones no se hacen entre dosis igualmente eficaces. La incipiente aparición de AINE con mayor selectividad por la COX-2 (p. ej., meloxicam) u otras estrategias futuras (p. ej., AINE unidos a óxido nítrico) podrían minimizar quizá los riesgos antes descritos.

Dado que la profilaxis de las úlceras en la población general consumidora crónica de AINE es muy costosa y en muchos casos innecesaria, debería ceñirse a aquellos grupos o pacientes de alto riesgo (v. antes). En estos pacientes está indicado el consumo de **misoprostol,** un análogo sintético de la PGE_2, que restaura la función protectora de la mucosa gástrica con el aumento del flujo sanguíneo mucosal, de la secreción mucosa y de la secreción de bicarbonato. El consumo del misoprostol a la dosis de 800 µg/día disminuye la incidencia de úlceras gástricas y duodenales a menos del 1,5 % tras 3 meses de tratamiento con AINE. Además, en un reciente estudio multicéntrico prospectivo se ha demostrado una reducción del 40 % en la incidencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman simultáneamente un AINE y misoprostol durante 6 meses. Sin embargo, el uso del misoprostol no está exento de problemas. Por un lado, la diarrea es un efecto secundario frecuente (39 % de incidencia en pacientes que toman 800 µg/día), aunque puede minimizarse, a costa de una menor protección, introduciendo el misoprostol a dosis más bajas (100 µg cuatro veces al día) para incrementarlas gradualmente. Por el otro, una protección máxima se alcanza con dosis de 200 µg cuatro veces al día, lo cual incide en el cumplimiento terapéutico; en este sentido, quizá mejore la situación con la introducción inminente de preparados galénicos que combinan AINE y misoprostol. Finalmente, el misoprostol reduce el riesgo de complicaciones gastrointestinales, pero no lo elimina. Otras estrategias para prevenir la aparición de úlceras son la utilización de antagonistas H_2 u omeprazol (más eficaces en la prevención de úlceras duodenales que gástricas). Recientemente se ha demostrado que la administración de acexamato de cinc (300 mg/día) en pacientes reumáticos tratados con diferentes AINE previene significativamente la aparición de lesiones gástricas y duodenales. Por último, no existen datos que permitan recomendar el uso de sucralfato o antiácidos en la prevención de las úlceras provocadas por AINE.

Si aparece una úlcera péptica en el curso del tratamiento con AINE, es evidente que lo ideal sería suspender la administración del fármaco o reducir su dosis al mínimo. Dado que esto no siempre es posible, por la propia naturaleza de la enfermedad de base, si aparecen úlceras duodenales, objetivables por endoscopia, han de prescribirse antagonistas H_2 a dosis altas (p. ej., 300 mg de cimetidina, 4 veces al día, o 150 mg de ranitidina, 2 veces al día). En el caso de úlceras gástricas, el omeprazol, a la dosis de 40 mg/día, parece que es más eficaz que los anti-H_2. Se desconoce la duración óptima del tratamiento aunque, en general, cuanto mayores sean las úlceras y más prolongada la administración del AINE, más largo será el tratamiento.

4.2. De localización renal

a) Reducción de la función renal. El efecto agudo de los AINE en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en esta situación. Sin embargo, en situaciones patológicas en que esté comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas, que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados (v. cap. 20). Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como insuficiencia cardíaca congestiva, contracción de volumen por depleción sódica o cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o en tratamiento con diuréticos. En estas situaciones los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco: es relativamente alto con fenoprofeno, indometacina o fenilbutazona y más bajo para sulindaco, diclofenaco, etodolaco, piroxicam y meloxicam.

b) Retención de agua, sodio y potasio. Las prostaglandinas influyen en la capacidad renal de regular el equilibrio hidroelectrolítico por varios mecanismos: antagonizando la acción de la hormona antidiurética, inhibiendo el transporte activo de Cl^- en la rama ascendente del asa de Henle y regulando el flujo renal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales origina una disminución en la capacidad para diluir la orina, lo cual conduce a la retención de agua y en menor proporción a la retención de Na^+.

Por mecanismos relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, los AINE favorecen la retención de Na^+ y, como consecuencia del menor aporte de éste a los túbulos distales y de la supresión de la secreción de renina prostaglandina-dependiente, se favorece la captación de K^+, lo cual puede provocar hiperpotasemia. Como consecuencia de los anteriores efectos, los AINE pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, o desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, reducen

la eficacia diurética de la furosemida y de ciertos tratamientos antihipertensores. Obviamente, el riesgo va en función de la mayor o menor participación de las prostaglandinas en la regulación de las funciones renales en una situación concreta.

c) Toxicidad renal crónica: nefropatía analgésica. Mayor preocupación que sus efectos agudos sobre la función renal suscita el hecho de que el consumo prolongado y constante de AINE pueda producir una nefropatía intersticial crónica, que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El cuadro tiene un comienzo insidioso; sus únicas manifestaciones son una reducción de la función tubular y de la capacidad de concentrar la orina, pudiendo permanecer larvado durante mucho tiempo antes de manifestarse por los síntomas de una insuficiencia renal progresiva: hipertensión, poliuria con nicturia, aumento de creatinina, anemia, hematuria o una afectación renal aguda: hematuria, polaquiuria, disuria, cólicos renales o infección. En estadios avanzados puede desprenderse la papila renal y aparecer signos de pielo o hidronefrosis, secundarios a la obstrucción de las vías urinarias. El diagnóstico etiológico es vital, porque *la enfermedad sólo mejora con la retirada de los AINE* y puede evolucionar, en caso contrario, hacia la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

Actualmente se considera que el cuadro puede ser ocasionado casi por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo. Sin embargo, y aunque no sea fácil establecer un orden de prelación en cuanto a su toxicidad/seguridad renal, al parecer no todos los AINE están asociados al mismo riesgo. Por ejemplo, parece que existe acuerdo en que el fenoprofeno es el AINE más nefrotóxico y que la indometazina es más nefrotóxica que los demás. Por el contrario, el sulindaco, el piroxicam, el meloxicam y los salicilatos no acetilados parece que respetan en mayor grado la función renal. Aunque el paracetamol fue considerado seguro durante un tiempo, estudios más recientes han puesto de manifiesto, asimismo, su asociación con la nefropatía analgésica.

Nuestro desconocimiento acerca del mecanismo por el cual el consumo crónico de AINE es tóxico para el riñón ha llevado a catalogar dicho efecto como idiosincrásico, lo cual podría explicar parcialmente algunas discrepancias que emergen de diversos estudios epidemiológicos. Asimismo, de dichos estudios se extraen algunas enseñanzas: *a)* el consumo crónico de asociaciones de AINE conlleva mayor riesgo que el de sus componentes por separado; *b)* el riesgo parece que se asocia con la dosis acumulativa (más de 5.000 dosis, según algunos estudios) y los años de abuso (p. ej., se han detectado disfunciones en la capacidad de concentración de la orina en pacientes artríticos con más de 2 años de uso de AINE o nefropatía analgésica en el 26 % de los consumidores crónicos y abusivos de AINE en un estudio prospectivo de 11 años); *c)* el riesgo aumenta con la edad (más de 65 años), especialmente asociada a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e insuficiencia renal, y *d)* la cafeína potencia los efectos tóxicos renales de los AINE. En relación con los de más reciente introducción, debemos esperar el tiempo necesario (varios años, en cualquier caso) para valorar su acción renal.

4.3. Fenómenos de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad que adoptan formas variadas (rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulares, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o shock anafiláctico) aparecen en el 1-2 % de los pacientes bajo tratamiento con AINE. Estas reacciones son de carácter *alérgico* (raras, de mecanismo inmunológico con anticuerpos o linfocitos sensibilizados) o *seudoalérgico* (más frecuentes, indistinguibles clínicamente de las anteriores y posiblemente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en conexión con una sensibilidad individual especial). En las reacciones de carácter alérgico predominan el angioedema y el shock anafiláctico, siendo menos frecuentes la urticaria y el asma bronquial, son producidas por AINE de grupos químicos específicos (p. ej., pirazolonas) y no son cruzadas con otros AINE. En las de carácter seudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación facial y el asma bronquial (generalmente en conexión con una historia previa de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma) y pueden ser producidas por cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. En estos casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, el dextropropoxifeno, la benzidamina, la nimesulida, la cloroquina o el paracetamol.

Es posible que en las reacciones seudoalérgicas intervenga, aparte un factor personal, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas ya que, hasta ahora, es el único elemento común capaz de explicar las reacciones cruzadas entre moléculas químicas tan diversas. Este efecto podría dirigir el metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos y otros productos de la vía de las lipoxigenasas, lo cual distorsionaría el delicado equilibrio entre los diversos eicosanoides que, en determinadas circunstancias, daría lugar a una respuesta exagerada.

En pacientes bajo tratamiento con AINE son relativamente frecuentes las reacciones dérmicas leves (p. ej., hasta el 10 % con prurito, erupciones cutáneas inespecíficas o erupciones fijas). Menos frecuentes, pero más graves, son el *eritema multiforme*, que puede llegar a alcanzar la gravedad *del síndrome de Stevens-Johnson*, la *púrpura*, la *fotodermatitis*, preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico, y la *necrólisis epidérmica tóxica* (síndrome de Lyell), excepcional, pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (fenbufeno, piroxicam, diflunisal, diclofenaco o paracetamol).

4.4. Reacciones hematológicas

Aunque la frecuencia de aparición de reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con AINE es, en su conjunto, baja, el amplio uso de estos fármacos y la gravedad de algunas de ellas (p. ej., agranulocitosis o anemia aplásica) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están relacionadas con las propiedades farmacológicas ya descritas (p. ej., hemorragias por exceso de actividad antiagregante plaquetaria) o con una condición especial del paciente (p. ej., episodios hemolíticos en individuos con deficiencia de G-6-PD).

No obstante, la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. A ellas pertenecen la agranulocito-

sis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja (en el orden de unos pocos casos por millón de habitantes/año) que es muy difícil establecer la incidencia relativa en un grupo específico de AINE. En su día destacó la agranulocitosis por aminopirina y también está bien documentada la de la fenilbutazona; sin embargo, la del metamizol parece que es muy inferior a lo que se pensó. La anemia aplásica puede estar relacionada con pirazolona, indometazina y diclofenaco. La anemia hemolítica de origen inmunológico es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos con el ácido mefenámico y, en menor grado aún, con AAS, ibuprofeno y algunos otros.

B. SALICILATOS

1. Características químicas

Comparten como núcleo fundamental el **ácido salicílico,** 2-hidroxibenzoico (fig. 22-3). Los salicilatos utilizados en terapéutica son productos de síntesis en los cuales se han utilizado diversas estrategias, como formación de ésteres del ácido salicílico por sustitución sobre el grupo carboxilo o el hidroxilo, formación de sales del ácido salicílico y adición de otras moléculas o grupos aromáticos diversos. Entre los utilizados en clínica destacan:

a) El **ácido acetilsalicílico (AAS)** es un éster de ácido acético del que se han obtenido algunos derivados: el **acetilsalicilato de lisina,** una sal soluble desarrollada para permitir también su uso por vía parenteral, que tras su absorción libera el ácido acetilsalicílico. El **benorilato,** éster de AAS y paracetamol, y su derivado, el **eterilato,** que incorpora un grupo etanólico entre ambas moléculas.

b) Derivados del ácido salicílico: **salicilato sódico; trisalicilato de colina** y **magnesio; salsalato** o diplosal (ácido salicilsalicílico), que tras su absorción se desdobla en dos moléculas de salicilato; **diflunisal;** salicilazasulfapiridina o **sulfasalazina** (v. II, A, 4 y cap. 44); **fosfosal** (éster O-fosforilado del ácido salicílico) y **salicilamida.**

c) Existen además ciertas formulaciones galénicas que tratan de cubrir diversos objetivos:

α) Formulaciones **tamponadas-efervescentes:** diseñadas con el fin de aumentar la solubilidad y, por lo tanto, la velocidad de absorción y minimizar la irritación local de la mucosa gástrica. Contienen, en su mayoría, la asociación de AAS, ácido cítrico y bicarbonato sódico; en agua se libera CO_2, que produce la efervescencia y des-

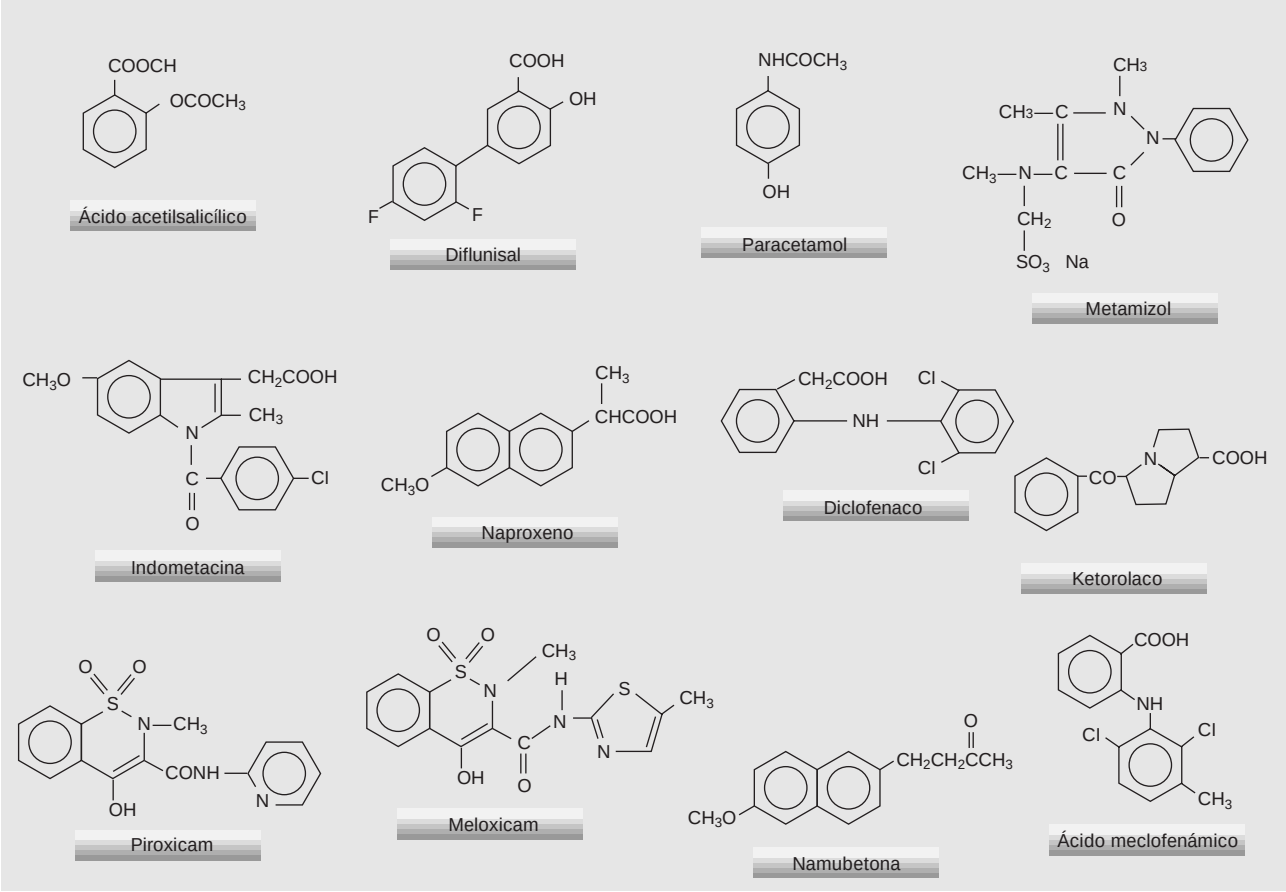


Fig. 22-3. Estructura química de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

integración de la tableta, se forma acetilsalicilato sódico, actuando el citrato y el bicarbonato como sistema tampón que fija el pH a 5,5-6,5.

β) Formulaciones de **liberación controlada:** diseñadas con la finalidad de reducir la irritación gástrica, prolongar el tiempo de absorción y la duración del efecto. Utilizan la técnica de la microencapsulación de cristales de AAS con etilcelulosa, con la que se consigue un retraso en la disolución y liberación del AAS, que pasa al intestino delgado donde se absorbe de forma más lenta, gradual y sostenida.

2. Acciones farmacológicas

2.1. Acciones analgésica, antitérmica y antiinflamatoria

El fundamento de estas acciones se ha expuesto en apartados anteriores. El AAS, como ya se ha indicado, acetila e inhibe de forma irreversible las ciclooxigenasas, mientras que la acción inhibidora de éstas por los salicilatos no acetilados es reversible. Además, el AAS se metaboliza rápidamente a ácido salicílico, el cual inhibe *in vitro* sólo débilmente la producción de prostaglandinas. *In vivo*, el efecto analgésico del AAS es superior al del salicilato sódico, pero la actividad antiinflamatoria de ambos es similar. La comprobación de que el salicilato *in vivo*, a dosis antiinflamatorias, inhibe la producción de prostaglandinas sugiere que esta acción es mediada por un metabolito activo.

Puesto que la potencia analgésica y antitérmica del AAS guarda relación con su actividad anticiclooxigenásica, pero la actividad antiinflamatoria requiere dosis más elevadas, se deduce que en esta última acción intervienen también, tal y como ya se ha expuesto, otros mecanismos independientes de la síntesis de prostaglandinas.

2.2. Acciones metabólicas

A las dosis utilizadas en la mayoría de sus indicaciones clínicas, los salicilatos no interfieren significativamente con los procesos metabólicos esenciales. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en el límite superior de las utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea, afectan intensamente el metabolismo intermediario y aunque no se conoce en qué grado esto puede contribuir al efecto antirreumático, ciertamente contribuye a provocar el cuadro tóxico por sobredosificación.

A dosis tóxicas, los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa, disminuyen la producción de ATP, interfieren con el metabolismo aerobio de la glucosa, inhiben las deshidrogenasas y la 6-fosfofructocinasa de la glucólisis, y la vía de las pentosas. La reducción de la producción de ATP repercute en la producción de AMPc y en determinadas reacciones anabólicas (p. ej., la síntesis de glucosaminoglucanos, glucoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo). Asimismo, pueden originar depleción del glucógeno hepático, hiperglucemia y glucosuria.

2.3. Acciones sobre la respiración y el equilibrio ácido-base

A concentraciones elevadas, los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio: aumentan la ventilación, disminuyen la P_{CO_2} y, por consiguiente, favorecen la aparición de *alcalosis respiratoria*, que se observa en adultos, pero rara vez en niños. Como compensación aumenta la eliminación renal de HCO_3. Esta acción puede coincidir con un aumento del consumo de O_2, de la producción de CO_2 y de metabolitos ácidos (pirúvico y láctico), como consecuencia indirecta de la interferencia con el metabolismo de carbohidratos, lo cual tiende a producir *acidosis metabólica*. Al progresar el cuadro tóxico, la estimulación del centro respiratorio va seguida de depresión, lo que impide la eliminación del CO_2 producido en los tejidos. En consecuencia, aparece un cuadro de *acidosis metabólica* y *respiratoria*, que constituye una urgencia médica.

2.4. Otras acciones

A dosis bajas (p. ej., 1-2 g/día), el salicilato inhibe la secreción activa de *ácido úrico* en el túbulo renal, mientras que a dosis elevadas (p. ej., > 5 g/día) inhibe la reabsorción activa comportándose como uricosúrico. El diflunisal tiene actividad uricosúrica a dosis bajas.

El AAS muestra una marcada actividad *antiagregante plaquetaria* a dosis inferiores a las analgésicas. Esta acción se describe en el capítulo 46. A concentraciones elevadas interfiere en la síntesis de protrombina.

3. Características farmacocinéticas

La farmacocinética de los salicilatos es compleja por los siguientes motivos: *a)* la dosificación y duración del tratamiento es función de su uso clínico específico: como antiagregantes (dosis muy bajas y consumo crónico), como analgésicos-antitérmicos (dosis intermedias y consumo puntual o discontinuo) o como antiinflamatorios (dosis elevadas y consumo crónico); *b)* la existencia de gran diversidad de formas galénicas, con características de liberación y absorción del principio activo diferentes; *c)* la diferente cinética del AAS y del ion salicilato que de él se deriva, y *d)* la existencia de un metabolismo saturable, que afecta la semivida en forma dosis-dependiente (tabla 22-4).

El AAS se absorbe muy bien en el estómago y el duodeno; puesto que su pK_a es de 3,5, en el medio ácido del estómago se encuentra predominantemente en forma no ionizada, lo cual facilita su absorción por difusión simple; el $t_{máx}$ es de 1 hora, pero existen formas más solubles (aspirina tamponada, efervescente y acetilsalicilato de lisina) en las que, al acortarse la desintegración y favorecer la motilidad de la pared gástrica, se acelera la absorción, siendo el $t_{máx}$ de unos 30 min. A su paso por la mucosa y, especialmente, en el primer paso hepático, parte del AAS se hidroliza a salicilato; cuanto más rápida es la absorción, menor es la hidrólisis y mayor la $C_{máx}$ plasmática, pero existe también gran variabilidad interindividual en la velocidad de hidrólisis del AAS y, por lo tanto, en la $C_{máx}$ alcanzable. El alimento reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Las formas con cubierta entérica o de liberación retardada liberan el AAS de forma más gra-

Tabla 22-4. Características farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos (%)[a]	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo presistémico	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria
Salicilatos							
AAS	> 80	Alto	0,25-0,3	0,15	49	9,3	1,4
Diflunisal	90	–	8,4-12,5	0,10	99,9	0,10	6
Salicilato sódico	100	–	2,4	0,17	95	0,88	2-30
(dosis elevadas)			15-30		80	0,18	(pH-dependiente)
Paraaminofenoles							
Paracetamol	75-90	20 %	1,5-3	0,95	< 20	5	3
Pirazolonas							
Metamizol	> 90	–	6-9	0,20	40-60		
Propifenazona	> 90		1-1,5				
Fenilbutazona	80-100	Escaso	49-142	0,097	99,4	0,023	< 1
Ácidos propiónicos							
Ibuprofeno	> 80	–	2-3	0,15	99	0,75	< 1
Naproxeno	99	5 %	14	0,16	99	0,13	< 1
Fenoprofeno	80-90	Escaso	1,4-2,9	0,10	99	0,5-1,1	2-5
Ketoprofeno	100	Escaso	1,8	0,15	99,2	1,2	< 1
Flurbiprofeno	92	–	5,5	0,15	99,5	0,35	2
Ácido tiaprofénico	90	–	1,7-4,2	–	98	–	60
Oxaprozina	95-100	–	21-25	0,14	> 99,5	0,028	< 1
Ácidos acéticos							
Indometazina	90-100	Escaso	1-6	0,29	90	1,4	15
Sulindaco	90		7-8	2	94	1,5	< 1
			16 (sulf.)				
Tolmetina	> 90	Escaso	5	0,54	99,6	1,3	7
Ketorolaco	80-100	Escaso	4-6	0,21	99,2	0,5	50
Diclofenaco	54	40 %	1-2	0,17	99,5	4,2	< 1
Aceclofenaco	100	–	4-5		99		
Etodolaco	73	–	6	0,36	99,1	0,78	< 1
Ácidos antranílicos							
Ácido mefenámico	> 90	0	2	1,3	99		< 6
Ácido meclofenámico	< 90		2-3,3		99		< 1
Oxicams							
Piroxicam	100	–	30-60	0,15	99	0,036	< 5
Tenoxicam	100	–	60-75	0,14	99	0,025	< 1
Meloxicam	89	11 %	20		99,5	0,11	< 1
Otros							
Nabumetona (6-MNA)	35	Elevado	23	0,79	99	0,37	50
Nimesulida	95	Escaso	1,5-5	0,27	99	1	1-3

[a] Como producto activo sin metabolizar.

dual en el intestino delgado, permitiendo una hidrólisis a salicilato *in situ* y en el primer paso hepático más completa, lo cual conduce a niveles indetectables de AAS plasmático. Por el contrario, con la administración parenteral de la forma soluble de acetilsalicilato de lisina se reduce el primer paso hepático, se consiguen niveles de AAS más elevados y una acción analgésica más intensa. La absorción de AAS por vía rectal es más lenta y errática. La semivida de eliminación del AAS es muy rápida, del orden de 15-20 min aunque, en términos de salicilato, dependiendo de la dosis y pH urinario, varía entre 2-3 horas (dosis única) hasta 20-30 horas (dosis repetidas en el intervalo antirreumático).

El salicilato se fija intensamente a la albúmina plasmática, aumentando su fracción libre proporcionalmente al aumento de la concentración plasmática, si hay hipoalbuminemia o disfunción renal, o durante el embarazo. Difunde a todos los tejidos y líquidos orgánicos, incluida la leche y el líquido sinovial, siendo su concentración máxima en este último inferior a la plasmática, aunque puede llegar a superarla en equilibrio estacionario.

Un porcentaje variable del salicilato (10 % de promedio) se elimina por la orina sin metabolizar aunque, dependiendo del pH de ésta, pueden registrarse valores extremos (entre el 2 y el 30 % si la orina es ácida o alcalina, respectivamente). La mayoría se metaboliza en el hígado a ácido salicilúrico (75 %), glucurónido salicilfenólico (10 %) y salicilacilo (5 %), y ácido gentísico (< 1 %). Los dos primeros procesos siguen cinéticas de orden 0 y son, por lo tanto, saturables, lo cual origina semividas de eliminación del salicilato de 2-3 horas para concentraciones analgésicas (< 10 mg/100 ml) y de 15-30 horas para concentraciones antiinflamatorias (20-30 mg/100 ml). El tratamiento prolongado con dosis elevadas produce cierto grado de inducción hepática, que tiende a reducir los niveles plasmáticos.

De lo anterior se desprenden las siguientes conclusiones prácticas: *a)* las variaciones interindividuales de los niveles plasmáticos para una misma dosis son grandes; *b)* con fines antiinflamatorios, los intervalos de administración pueden ser de 8-12 horas en lugar de 4-6 horas (¡si el estómago tolera la cantidad que se ha de administrar en esa dosis!); *c)* a la dosis de 4 g/día se tarda unos 7 días en alcanzar la concentración en equilibrio estacionario; *d)* a las concentraciones requeridas en el tratamiento de la artritis, pequeñas variaciones de la dosis pueden provocar grandes oscilaciones de la concentración plasmática, es decir, pequeños ajustes de la dosis pueden eliminar o acentuar algunos síntomas tóxicos, y *e)* la monitorización periódica de los niveles plasmáticos ayuda a controlar la dosificación y a prevenir ciertas reacciones adversas (tabla 22-5).

Tabla 22-5. Relación entre concentración sérica de salicilato y sus efectos terapéuticos y tóxicos[a]

Concentración (mg/100 ml)	Efecto	
	Terapéutico	Tóxico
0-10	Analgésico Antitérmico Antiagregante	
15-35	Antiinflamatorio Uricosúrico	
20		*Tinnitus,* acufenos
25		Test de función hepática anormal, disminución de la función renal y vómitos
30		Disminución del tiempo de protrombina y sordera
> 35		Hiperventilación
> 40		Acidosis metabólica y signos de toxicidad grave

[a] Los efectos tóxicos pueden aparecer a concentraciones inferiores en pacientes mayores de 60 años.

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las de *localización gastrointestinal*, como ya se ha descrito en A, 4.1. Su frecuencia e intensidad son máximas con el AAS y disminuyen de forma variable con los salicilatos no acetilados, el diflunisal y las diversas formas galénicas (tamponadas-efervescentes y de liberación retardada) diseñadas, entre otros motivos, con tal fin. La frecuencia e intensidad de las lesiones se minimiza con cualquier medida que reduzca la concentración local en la mucosa (p. ej., tomando las tabletas o cápsulas con un vaso entero de agua o leche). Ya se han indicado los factores que aumentan el riesgo (v. A, 4.1). Los salicilatos pueden disminuir la función renal, especialmente cuando sus concentraciones séricas superan los 25 mg/100 ml, aunque el riesgo de complicaciones derivadas de este efecto no es clínicamente relevante en pacientes con función renal normal. El riesgo es mayor en función de ciertos factores ya comentados en A, 4.2, y en determinadas condiciones, como el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea o situaciones que demandan mayor participación de las prostaglandinas renales. Son poco frecuentes las *reacciones de hipersensibilidad* (v. A, 4.3), al menos en comparación con otros fármacos. Reacciones broncospásticas a la aspirina son más probables en pacientes con la tríada asma, alergias y pólipos nasales provocados por aspirina. Es más probable que el angioedema y la urticaria se presenten en pacientes con un historial de angioedema o urticaria idiopática recurrentes. Otras reacciones por hipersensibilidad son las erupciones dérmicas, que presentan características muy diversas: eritematosas, eccematoides, escarlatiniformes, descamativas o acneiforme pustular.

Aunque los estudios en animales han demostrado una definida actividad teratogénica, aquéllos llevados a cabo con AAS en seres humanos (no se han realizado estudios controlados con el resto de los salicilatos) no han podido demostrar ningún efecto derivado de su uso durante el primer trimestre del embarazo. Además, el consumo crónico de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, o durante las dos últimas semanas de éste, es peligroso tanto para la madre como para el feto y se ha asociado a gestaciones prolongadas, muerte o lesión fetal, y aumento del riesgo de hemorragias maternas, fetales o neonatales y constricción o cierre prematuro del *ductus arteriosus*. Por lo tanto, una embarazada no debería tomar AAS durante el último trimestre, a menos que tal tratamiento fuera prescrito y monitorizado por un médico.

En niños y adolescentes con accesos febriles agudos, derivados de determinadas infecciones víricas (p. ej., gripe o varicela), el uso de AAS se ha relacionado *epidemiológicamente* con el desarrollo del síndrome de Reye, una encefalopatía aguda que cursa con degeneración grasa del hígado y disfunción mitocondrial. La elevada mortalidad asociada a este síndrome (20-40 %) contraindica el uso de AAS en dichos pacientes.

Salicilismo. Es una forma de intoxicación moderada de carácter crónico que cursa, entre otros, con los siguientes síntomas: cefalea, acufenos, pérdida de audición, confusión mental, somnolencia, sudoración, diarrea y sed. Algunos de estos síntomas (p. ej., los acufenos) se presentan a concentraciones plasmáticas de salicilato en el intervalo de las necesarias para obtener un efecto antiinflamatorio.

Intoxicación por sobredosificación. La dosis letal en adultos oscila entre 10 y 30 g y, en niños, sobre los 4 g. La gravedad de la intoxicación no depende del nivel plasmático en un determinado momento, sino de su relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión (tabla 22-6). La sintomatología es florida, derivada de sus efectos sobre el SNC (*tinnitus,* confusión, agitación y alucinaciones), centro respiratorio (respiración dificultosa), equilibrio ácido-base (alcalosis-acidosis), metabolismo

Tabla 22-6. Relación entre el grado de toxicidad tras sobredosis de salicilatos y sus concentración plasmática a las 6-12 horas tras ingestión

Toxicidad	Horas tras ingestión	Concentración de salicilato	
		mg/100 ml	mmol/l
Leve	6	45-65	3,26-4,71
	12	35-55	2,53-3,98
Moderada	6	65-90	4,71-6,52
	12	55-75	3,98-5,43
Grave	6	> 90	> 6,52
	12	> 75	> 5,43

intermediario (hiperglucemia-hipoglucemia, glucosuria y elevación de metabolitos ácidos), y agregación plaquetaria y síntesis de protrombina (petequias y hemorragias).

El tratamiento exige establecer un buen diagnóstico y efectuar un lavado gástrico, aplicar carbón activado (50-100 g en adultos), corregir la hipertermia, la deshidratación, el equilibrio ácido-base, la cetosis, la hiperglucemia y provocar la diuresis alcalina forzada. La diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemoperfusión están indicadas si los niveles plasmáticos son superiores a 100 mg/100 ml (aunque con otros fármacos puede ser necesario realizar la diálisis a concentraciones de salicilato inferiores), alteración muy grave del equilibrio ácido-base o falta de respuesta al tratamiento. Se debe vigilar la aparición de un edema pulmonar y de convulsiones, y tratarlos si es necesario. Administrar sangre o vitamina K_1, si es necesario, para tratar la hemorragia. En niños es mayor la propensión a la intoxicación y la gravedad del pronóstico y, si son muy pequeños, los únicos signos de sobredosis pueden ser los cambios conductuales, una acusada somnolencia o una respiración rápida o profunda. La monitorización de la concentración plasmática de salicilato debe continuar, en cualquier caso, hasta que se alcancen niveles no tóxicos (tabla 22-7).

5. Interacciones

El uso de salicilatos puede dar lugar a un número elevado de interacciones farmacológicas, tanto de carácter farmacocinético como farmacodinámico. A continuación se describen sólo aquellas que pueden tener mayor relevancia clínica.

De *carácter farmacocinético:* los salicilatos pueden desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas. Esto puede dar lugar a problemas hemorrágicos (p. ej., con los anticoagulantes orales derivados de la cumarina o la indandiona), a un aumento del efecto hipoglucemiante (p. ej., de los antidiabéticos orales) o a un aumento de la toxicidad del metotrexato.

Las sustancias que alcalinizan la orina (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato sódico o antiácidos que contengan calcio o magnesio) aumentan la excreción urinaria y disminuyen los niveles plasmáticos, mientras aquellas que la acidifican (p. ej., cloruro amónico, ácido ascórbico o fosfatos de sodio o potasio) producen el efecto contrario. El alimento, importante en ocasiones para disminuir la irritación gástrica, puede retardar la absorción y alargar el $t_{máx}$, pero no la cantidad total absorbida, lo cual es importante sólo si se necesita una analgesia rápida.

Las preparaciones tamponadas de aspirina o el trisalicilato de colina y magnesio interfieren en la absorción oral de diversos fármacos (p. ej., ciprofloxacina, enoxacina, ketoconazol, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina o tetraciclinas). Por lo tanto, si se usan simultáneamente, los salicilatos deberían administrarse entre 2 y 6 horas antes.

De *carácter farmacodinámico:* en virtud de su efecto inhibidor de la agregación plaquetaria y, a dosis elevadas, de la síntesis de protrombina, el AAS puede favorecer la hemorragia en el enfermo tratado con anticoagulantes orales, heparina o fármacos trombolíticos, lo cual obliga a una monitorización muy cuidadosa del régimen antitrombótico o, si el AINE se usa con fines analgésicos, a la utilización de paracetamol o una sal salicílica. El riesgo de hemorragia aumenta, asimismo, con el uso simultáneo de AAS y fármacos que puedan producir hipoprotrombinemia (p. ej., cefamandol, cefoperazona o ácido valproico).

El uso simultáneo o secuencial de salicilatos y vancomicina, u otros fármacos ototóxicos, debe evitarse a causa del aumento de la ototoxicidad potencial de tal combinación (que incluso puede ser irreversible). Por último, no es recomendable el uso simultáneo de AAS y fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperuricemia o de la gota (p. ej., probenecid o sulfinpirazona), a causa de la disminución del efecto uricosúrico de estos fármacos por concentraciones de salicilato tan bajas como 5 mg/100 ml.

6. Otros salicilatos

6.1. Diflunisal

Es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico (fig. 22-3) que inhibe también la síntesis de prostaglandinas. A diferencia del AAS: *a)* no se transforma en ácido salicílico; *b)* posee muy buena eficacia analgésica (comparable, aunque más duradera, a la dosis de 500 mg, que la del AAS o paracetamol a la dosis de 650 mg), pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica, y *c)* su acción se prolonga durante 8-12 horas. Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 2-3 horas, aunque el alimento reduce algo la $C_{máx}$. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99 %. Se elimina principalmente por vía renal, tras sufrir glucuronoconjugación hepática (dosis-dependiente). En la leche alcanza concentraciones entre el 2 y el 7 % de las plasmáticas. En función de su larga semivida (8-12 horas) y su cinética de eliminación no lineal, se tarda unos 7-9 días en alcanzar una concentración estable a las dosis analgésicas ordinarias de 500-750 mg/12 horas. Ello obliga a administrar una dosis de carga inicial de 1 g, seguida de 500 mg cada 12 horas.

La incidencia de reacciones adversas es, en general, inferior al AAS, aunque en tratamientos prolongados (6-18 meses) pueden aparecer: *a)* reacciones adversas gastrointestinales diversas, incluida la úlcera péptica y la hemorragia gastrointestinal, aunque con menor frecuencia (1-9 %) que con el AAS; *b)* disuria, alteraciones renales (incluyendo insuficiencia renal), hematuria o proteinuria (< 1 %); *c)* cefaleas (3-9 %), insomnio (1-3 %), vértigo, nerviosismo, parestesias (< 1 %), y *d)* erupciones cutáneas (3-9 %) y demás reacciones dermatológicas características de los salicilatos. A dosis terapéuticas inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia, aunque con mucha menor intensidad que el AAS y de forma reversible. Además, puede desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas. Existe sensibilidad cruzada entre el diflunisal y el AAS. Aunque con una frecuencia muy baja, se ha descrito un síndrome por hipersensibilidad potencialmente fatal, caracterizado por: síntomas constitucionales (fiebre y escalofríos) y problemas cutáneos. Puede existir, además, una afectación multisistémica (alteraciones en la función hepática y renal, ictericia, leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia), que demanda la interrupción inmediata del tratamiento.

Su consumo está contraindicado en pacientes hipersensibles al diflunisal o en aquellos en que el AAS u otros AINE precipitan ataques de asma, urticaria o rinitis. No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, durante la lactancia o en el tercer trimestre de la gestación.

En dosis de 500-750 mg/día se ha demostrado tan efectivo como el AAS (2-4 g/día) en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis, aunque con un mejor perfil de tolerancia. A estas dosis, en tratamientos prolongados, produce una disminución consistente de los niveles séricos de ácido úrico.

6.2. *Benorilato y eterilato*

Son ésteres de paracetamol y AAS, que se absorben como tales en el tubo digestivo y se hidrolizan en el hígado en sus dos componentes. La actividad analgésica y antitérmica se debe a ambos, pero la antiinflamatoria sólo al AAS. No se aprecian ventajas significativas con respecto a la eficacia de sus componentes a dosis equiactivas, aunque producen menos efectos gastrolesivos que el AAS y permiten una administración más cómoda (como analgésicos, 2 g/12 horas de benorilato y 750 mg/8 horas de eterilato).

6.3. *Fosfosal*

Preparado muy hidrosoluble, razón por la cual quizá presente menor acción irritativa local sobre la mucosa gástrica, pero poco potente: la dosis antiálgica mínima es de 1.200 mg/6-8 horas en adultos y 300 mg por 8 horas en niños.

6.4. *Acetilsalicilato de lisina*

Es una sal soluble del AAS que permite tanto la administración oral como parenteral. Aunque es mejor tolerado que otros preparados del AAS, no está absolutamente desprovisto de efectos gastrolesivos. Se administra a dosis similares al AAS, teniendo en cuenta que 500 mg de éste equivalen a 900 mg de acetilsalicilato de lisina. El dolor agudo es su principal indicación, en cuyo caso pueden obtenerse por vía parenteral niveles plasmáticos más elevados y en menor tiempo. Su perfil de reacciones adversas no difiere demasiado del AAS.

6.5. *Formas de liberación retardada*

La microencapsulación prolonga el $t_{máx}$ (2-4 horas), reduce la $C_{máx}$ y prolonga la duración de unos niveles plasmáticos adecuados, lo cual permite la administración cada 8 horas. Como contrapartida, no tienen valor en el dolor agudo, aunque sí en el dolor crónico moderado o con componente inflamatorio y en aplicaciones como antiagregante. La dosis en adultos es de 500-1.000 mg/8 horas.

6.6. *Formas tamponadas-efervescentes*

En solución efervescente, en virtud de su mejor desintegración y más rápida absorción gástrica, permiten alcanzar antes los niveles plasmáticos máximos de AAS. La solución tamponada produce cierta protección de la mucosa gástrica. Sin embargo, la alcalinización de la orina, debido al bicarbonato contenido en estas preparaciones, provoca una excreción renal más rápida, por lo que son muy útiles para aliviar dolores agudos, pero poco eficaces para conseguir niveles estables de forma mantenida, como se requieren en el dolor crónico.

6.7. *Salsalato*

Es insoluble en el jugo gástrico, pero en el contenido alcalino del intestino se disuelve y absorbe. Tras la absorción, es hidrolizado lentamente en dos moléculas de ácido salicílico, responsable de su acción terapéutica. No posee efectos clínicamente significativos sobre la agregación plaquetaria. Por su deficiente solubilidad en el estómago produce escasa irritación gástrica. Puede utilizarse, aunque con las debidas precauciones, en pacientes sensibles al AAS y otros AINE. La posología habitual en adultos (no se recomienda su empleo en niños menores de 12 años) es de 500 mg/6-8 horas aunque en la artritis reumatoidea se emplea a dosis de 1,5 g o más, 2 veces al día. La saturación de su metabolismo conduce a semividas prolongadas, de ahí que tarde unos 7 días en alcanzar un nivel plasmático estable. Como con el AAS, conviene monitorizar de nuevo los niveles plasmáticos de salicilato a los 30 días, por si ha ocurrido autoinducción.

6.8. *Trisalicilato de colina y magnesio*

Tras administración oral, se disocia el trisalicilato y la mitad salicílica se absorbe rápidamente. No posee efectos clínicamente significativos sobre la agregación plaquetaria, es menos ulcerógeno que el AAS y el riesgo de sensibilidad cruzada con otros AINE es menor que el del AAS (puede usarse con precaución en pacientes hipersensibles a aspirina u otros AINE). En función de su contenido en magnesio, debe monitorizarse la concentración sérica de este ion en pacientes con insuficiencia renal. Asimismo, el magnesio puede disminuir la absorción oral de ciertos antibióticos (p. ej., fluorquinolonas y tetraciclinas) y antifúngicos (p. ej., ketoconazol). En adultos, como analgésico y antitérmico se usa, por vía oral, a la dosis de 500 mg/8-12 horas; como antiinflamatorio y antirreumático, 3 g/día en una sola dosis al acostarse o, inicialmente, dividida en 2-3 dosis. En niños, 50 mg/kg/día o 2,2 g/día, dividido en 2 dosis, según el peso sea inferior o superior, respectivamente, a 37 kg.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. *Dolor*

Para valorar la eficacia antiálgica de los diversos salicilatos es preciso considerar la existencia de actividad inflamatoria o no, la localización y el tipo de dolor (agudo o crónico) y otros factores que puedan intervenir en la génesis y perpetuación del dolor. La eficacia antiálgica en el dolor agudo es dosis-dependiente, hasta un techo equivalente a unos 1.200 mg de AAS; si existe un componente inflamatorio, la acción antiinflamatoria contribuye a reducir el dolor, pero en general la eficacia antiálgica es inferior a la de los opioides. La frecuencia de administración dependerá del tipo de dolor y su respuesta a la primera dosis. Hay dolores que ceden con una sola dosis, pero si persisten requieren dosis de 500-1.000 mg cada 4-5 horas para el AAS y otros salicilatos convencionales, y 500-750 mg cada 12 horas para el diflunisal. La eficacia antiálgica aumenta en asociación con un opioide menor (p. ej., codeína).

Las indicaciones antiálgicas más frecuentes son:

a) Neuralgias, cefaleas y dolores de diversos tipos y orígenes (cefaleas tensionales, dolores radiculares, de causa tumoral, dentarios o por infecciones, como otitis, sinusitis, etc.). El tratamiento de la jaqueca tiene connotaciones diferentes: si las crisis son de intensidad moderada e inferiores a dos por mes, pueden ser controladas con AAS u otros AINE, a dosis que varían con la intensidad de la crisis; si son muy intensas pueden requerir el uso de ergotamina (v. cap. 17) o de sumatriptán (v. cap. 21), y si su frecuencia es superior a dos por mes, es conveniente recurrir a fármacos profilácticos (p. ej., propranolol).

b) Dolores postoperatorios o posparto: si son de intensidad ligera o moderada, responden a los salicilatos; el acetilsalicilato de lisina, por ser hidrosoluble, se puede administrar por vía parenteral a la dosis de 12,5-25 mg/kg.

c) Dismenorrea: aunque los salicilatos son eficaces, es más frecuente la utilización de otros AINE (p. ej., derivados del ácido propiónico); su eficacia parece que está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que contribuye a la patogenia de este síndrome.

d) Dolor de origen canceroso: constituye el primer escalón de la escalera terapéutica de la OMS para el dolor canceroso. En los siguientes escalones se asocia con opioides menores (generalmente codeína), antes de pasar a los opioides mayores por vía oral (fundamentalmente morfina). Son de elección en cualquier momento del proceso canceroso en que aparezcan dolores producidos por metástasis óseas.

7.2. Síndromes articulares

a) Artritis reumatoidea: en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los salicilatos han sido desplazados, en buena parte, por los AINE más recientes (p. ej., nabumetona o meloxicam), no porque su eficacia terapéutica sea superior sino porque, en general, presentan menor incidencia de reacciones adversas y, en consecuencia, son mejor aceptados por los pacientes. Además, el tratamiento de la artritis reumatoidea está en continua evolución y la tendencia actual se orienta hacia un tratamiento más agresivo (con fármacos clasificados como de aplicación secundaria o terciaria) en fases más tempranas de la enfermedad. En la artritis reumatoidea, la dosis de AAS es de 0,6-1,2 g para el dolor agudo esporádico y de 4-6 g/día divididos en 4-6 tomas para mantener la actividad antiinflamatoria, tratando de mantener un nivel plasmático de 15-30 mg/100 ml. Debe tenerse en cuenta la gran variabilidad en la relación dosis-nivel, a la que se ha hecho referencia anteriormente (v. 3); es posible que a estas concentraciones plasmáticas la semivida esté aumentada y baste repartir la dosis diaria en 2-3 tomas, si el enfermo las tolera. En estas condiciones puede ser ventajoso el uso de preparaciones de liberación retardada (1,3-1,6 g/2-3 veces al día) o del salsalato (1-1,5 g/2-3 veces al día), menos irritantes para la mucosa gástrica. En cualquier caso, es conveniente recordar la posibilidad de asociar analgésicos no antiinflamatorios (p. ej., codeína) para aumentar la eficacia analgésica.

b) Osteoartrosis: la dosis de AAS es de 2-4 g/día y la del diflunisal de 500-750 mg/día. Otros AINE también pueden ser eficaces.

c) En la *artritis reumatoidea juvenil*, la dosis de AAS es de 90-130 mg/kg/día. En la fiebre reumática, 60 mg por kg/día, aunque si los síntomas son graves, puede llegarse a 180 mg/kg/día o 7-8 g/día, con grave riesgo de toxicidad.

d) Tendinitis, bursitis, etc.: son necesarias dosis de 3-4 g/día; pueden ser más eficaces otros AINE (indometacina, diclofenaco, piroxicam, etc.).

7.3. Fiebre

La acción antipirética del AAS es algo superior a la del salicilato. La dosis en el adulto es de 500-1.000 mg cada 4-6 horas y en el niño, 10-20 mg/kg cada 6 horas. Si la vía oral no es tolerada, se emplea la vía rectal, aunque la absorción es más errática.

7.4. Inhibición de la agregación plaquetaria

Aunque será objeto de consideración en el capítulo 46, el AAS está indicado, como inhibidor irreversible de la agregación plaquetaria, en el tratamiento o la profilaxis de: *ataques isquémicos transitorios en varones*, *tromboembolia cerebrovascular y su recurrencia*, *infarto de miocardio y su recurrencia*, *tromboembolia tras cirugía ortopédica*, en *pacientes con* shunts *arteriovenosos*, tras *cirugía coronaria*, etc.

7.5. Enfermedad de Kawasaki

El AAS está indicado, en virtud de sus efectos antitérmico, antiinflamatorio y antitrombótico en el tratamiento del síndrome ganglionar mucocutáneo *(enfermedad de Kawasaki)* en niños. El AAS reduce la fiebre y la inflamación (p. ej., linfadenitis, mucositis, conjuntivitis y serositis) características de este síndrome, pudiendo reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares (especialmente en asociación con dosis elevadas de gamma globulina). Las dosis de AAS indicadas son: desde el comienzo del estadio febril, 80-120 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas, para mantener los niveles de salicilato en plasma entre 20 y 30 mg/100 ml, durante 14 días o hasta que ceda la inflamación; durante la fase de convalecencia, 3-5 mg/kg/día, en una sola dosis, durante 2-12 meses según la ausencia o presencia de anormalidades coronarias, respectivamente.

C. PARAAMINOFENOLES

Son derivados de la anilina (fig. 22-3). De todos ellos, el más utilizado es el **paracetamol** o **acetaminofén,** metabolito activo de la fenacetina, retirada hace años del mercado por su asociación con la nefropatía analgésica. El **propacetamol** es un profármaco hidrosoluble del paracetamol que permite administrarlo en solución salina IV. La **fenazopiridina,** que también pertenece a este grupo, en virtud de su elevada eliminación renal en forma activa se utiliza en el tratamiento sintomático de cistitis, prostatitis y uretritis.

1. Acciones farmacológicas

El paracetamol en sentido estricto no es un AINE, ya que carece, al menos desde un punto de vista clínico, de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, posee eficacia antitérmica y analgésica comparable a la del AAS aunque, obviamente, es menos eficaz que éste en dolores de origen inflamatorio.

Su mecanismo de acción aún es objeto de debate. Las ciclooxigenasas de diversas localizaciones al parecer son diferentemente sensibles a la acción del paracetamol. Así, a diferencia de los AINE, puede estimular la síntesis de PG (p. ej., en la mucosa gástrica), no modificarla (pulmón y plaquetas) o inhibirla moderadamente (SNC). Quizás esto explique su casi nula actividad antiinflamatoria, su acción antitérmica y analgésica, su incapacidad para alterar la agregación plaquetaria y su inocuidad para la mucosa gástrica. Además de inhibir la síntesis de PG en el SNC, y en conexión con dicha acción o no, el paracetamol produce analgesia por otros mecanismos centrales, como: inhibición de la hiperalgesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, interacción con sistemas neuronales que liberan óxido nítrico o facilitan la transmisión inhibidora serotonérgica bulbospinal que actuaría sobre receptores 5-HT_3.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75 y el 90 % (tabla 22-4). La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquéllos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleren (metoclopramida). La $C_{máx}$ se alcanza en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos, con un V_d de 0,9 l/kg. En la leche puede alcanzar concentraciones de 10-15 µg/ml, 2 horas después de la ingestión materna de una simple dosis de 650 mg. A concentraciones terapéuticas (5-20 µg/ml) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 µg/ml), la fijación varía entre el 20 y el 50 %. Es metabolizado hasta el 95 % en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60 %) o sulfato (35 %). Una pequeña fracción (4-5 %) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y citocromo P-450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida, que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede a la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda (v. 4). La semivida de eliminación es de unas 2-2,5 horas, que aumenta en recién nacidos y con insuficiencia hepática intensa. El propacetamol se hidroliza con rapidez en el organismo, convirtiéndose en paracetamol en unos 7 min. Un gramo de propacetamol corresponde a 500 mg de paracetamol, iniciándose la analgesia en unos 15 min. La fenazopiridina se elimina sin metabolizar por la orina en el 40 %.

3. Reacciones adversas

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antitérmicos más seguros, siendo muy baja la incidencia de reacciones adversas. A veces se observan ligeros aumentos de enzimas hepáticas sin ictericia, de tipo reversible. Con dosis superiores aparece desorientación, mareos o excitación. Se han descrito también reacciones cutáneas de diversa índole y, muy rara vez, leucopenias de varios tipos. Las reacciones hematológicas, como metahemoglobinemia y anemia hemolítica, relativamente frecuentes con la fenacetina, han desaparecido casi por completo con el paracetamol. La posible asociación de su uso crónico con la producción de nefropatía analgésica ya se ha comentado en A, 4.2 C.

4. Intoxicación aguda

La sobredosificación con paracetamol origina un cuadro tóxico de necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas y pancreáticas agudas. Se debe a la actividad de su metabolito reactivo N-acetilbenzoquinoneimida que, cuando el glutatión hepático se ha consumido en el 70-80 % y ya no puede fijarlo, reacciona ávidamente con aminoácidos de proteínas hepáticas. Las dosis tóxica y letal agudas mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 g, respectivamente, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 g/día durante varias semanas o 3-4 g/día durante un año. Los niños al parecer son algo menos susceptibles a la toxicidad que los adultos. La hepatotoxicidad potencial aumenta con el uso prolongado de fármacos inductores del metabolismo hepático (p. ej., barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas, rifampicina o sulfinpirazona) o con el uso crónico de etanol.

El curso clínico de la sobredosificación con paracetamol podemos dividirlo en 4 estadios en relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión: *a)* estadio 1 (12-24 horas): náuseas, vómitos, anorexia y diaforesis; *b)* estadio 2 (24-48 horas): mejoría clínica aparente; los niveles de transaminasas glutámico-oxalacético y glutámico-pirúvico, bilirrubina y protrombina comienzan a aumentar; *c)* estadio 3 (72-96 horas): hepatotoxicidad máxima, y *d)* estadio 4 (7-8 días): eventualmente, recuperación.

La gravedad del cuadro, que puede ser mortal, y su pronóstico han de valorarse midiendo los niveles plasmáticos de paracetamol en relación con el momento de la ingestión (v. tabla 22-7). De acuerdo con esta valoración, el tratamiento será sintomático o dirigido a neutralizar el metabolito reactivo con productos ricos en grupos -SH. El más recomendado actualmente es la **N-acetilcisteína.** Puede administrarse por vía oral o IV, si es posible dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión, pero el plazo puede prolongarse hasta las 24 horas, si bien el riesgo de desarrollar una lesión hepática irreversible aumenta a medida que se retrasa el comienzo del tratamiento. Por vía oral se administran inicialmente 140 mg/kg, seguidos de 70 mg/kg cada 4 horas durante 3 días. Por vía IV se inyecta una infusión inicial de 150 mg/kg en dextrosa al 5 % durante 15 min; en las siguientes 4 horas, 50 mg/kg en 500 ml, y en las siguientes 16 horas, 100 mg/kg en 1000 ml. Si los vómitos son abundantes, es obligada la administración IV.

5. Aplicaciones terapéuticas

El paracetamol, como analgésico y/o antipirético, es un buen sustituto del AAS, especialmente cuando éste esté contraindicado o su uso sea desaconsejable: pacientes que reciben terapéutica anticoagulante o uricosúrica, si existe úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato, intolerancia o hipersensibilidad al AAS, y en pacientes con he-

Tabla 22-7. Relación de los niveles plasmáticos, en función del tiempo transcurrido tras la ingestión de una sobredosis de paracetamol, que requieren tratamiento con N-acetilcisteína por una posible hepatotoxicidad

Tiempo tras ingestión (horas)	Concentración plasmática	
	µg/ml	µmol/l
4	150	993
6	100	662
8	70	463
10	50	331
15	20	132
20	8	53
24	3,5	23

La determinacion de niveles plasmáticos antes de la 4 horas postingestión no tiene valor predictivo de una posible hapatotoxicidad.

mofilia u otros problemas de la coagulación. No debe usarse en lugar del AAS u otros AINE en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Sin embargo, puede usarse para tratar el dolor en una osteoartritis moderada.

Por vía oral, la dosis habitual en adultos es de 500-650 mg/4 horas o 1 g/6-8 horas, sin exceder los 4 g/día. En niños, según su edad, se recomiendan las siguientes dosis 4-5 veces al día: 40 mg (0-3 meses), 80 mg (4-11 meses), 120 mg (1-2 años), 160 mg (2-3 años), 240 mg (4-5 años), 320 mg (6-8 años), 400 mg (9-10 años) y 480 mg (mayores de 10 años). También se ha recomendado para estas edades una dosis de 10 mg/kg por toma.

En supositorios, la dosis en adultos es de 650 mg/4-6 horas, sin exceder los 6 supositorios en 24 horas. En niños, 325 mg/4-6 horas (6-12 años) sin exceder los 2,6 g/24 horas; 120 mg/4-6 horas (3-6 años), sin exceder los 720 mg/24 horas; por debajo de 2-3 años, la dosis debe ser individualizada por el médico en cada caso.

El propacetamol puede ser administrado IV en el dolor postoperatorio moderado, a razón de 1-2 g cada 6 horas. Una vez diluído en solución salina, debe ser administrado de forma inmediata para evitar su hidrólisis espontánea.

D. DERIVADOS PIRAZÓLICOS

En este grupo se encuentran algunos de los fármacos más antiguos utilizados como analgésicos en terapéutica. Con fines preferentemente analgésico y antitérmico se emplean el **metamizol** o **dipirona** (metansulfonato sódico o magnésico de la noramidopirina) (fig. 22-3) y la **propifenazona** (isopropilantipirina), productos derivados de algunos otros que sólo tienen interés histórico, como la antipirina y la amidopirina. Con fines antiinflamatorio y analgésico se utiliza la **fenilbutazona.**

1. Metamizol y propifenazona

1.1. Acciones farmacológicas

El metamizol y la propifenazona se utilizan fundamentalmente por su efecto analgésico y antitérmico. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose un máximo con metamizol a la dosis de 2 g. Esta dosis consigue efectos antiálgicos comparables a los de dosis bajas de opioides (p. ej., 50-75 mg de meperidina o 6-8 mg de morfina). En su acción analgésica existe un componente de acción central (v. A, 3.1.).

El metamizol es un analgésico comparable al AAS y superior al paracetamol, a igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado/medio. En comparación con el AAS es menos lesivo para la mucosa gástrica y no provoca complicaciones hemorrágicas (ya que, aunque inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del TXA_2, dicha inhibición es competitiva). El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos.

1.2. Características farmacocinéticas

El metamizol se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-1,5 horas. Su metabolismo es casi idéntico al de la amidopirina, hidrolizándose rápidamente a 4-metilaminoantipirina (activa), 4-aminoantipirina (activa), 4-acetil y 4-formilaminoantipirina (inactivas), y otros metabolitos no identificados. La vida media de los metabolitos activos oscila entre 2,5 y 4 horas, y aumenta con la edad.

La propifenazona se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-1 hora; la semivida es de 1-1,5 horas y sus metabolitos son distintos de los del metamizol. Ninguno de los dos, a diferencia de la amidopirina, puede formar en el tubo digestivo el cancerígeno dimetilnitrosamina.

1.3. Reacciones adversas

Aunque en España la utilización del metamizol continúa siendo muy amplia, especialmente en el medio hospitalario, en otros países, notablemente en el norte de Europa, no se utiliza en absoluto. Dejando aparte posibles factores comerciales, esto fundamentalmente es debido al riesgo de provocar agranulocitosis, por anticuerpos antileucocitarios específicos o anemia aplásica. La incidencia *real* de agranulocitosis por cualquier causa, es muy baja: del orden de 5-8 casos/millón de habitantes/año y la de anemia aplásica, de 2-3 casos/millón de habitantes/año. En cualquier caso, el *riesgo relativo* de agranulocitosis por metamizol es más elevado que con otros AINE, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazolona es bajo. El riesgo de agranulocitosis es superior en la mujer y aumenta con la edad. Puede producir, además, otras leucopenias, trombocitopenias y reacciones cutáneas.

Su acción sobre la mucosa gástrica es escasa, en comparación con otros AINE, aunque forzando la dosis de metamizol (p. ej., uso frecuente de la ampolla de 2 g por vía oral) llega a producir claras lesiones gástricas. Aun cuando *per se* no produce complicaciones hemorrágicas, potencia el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

En administración IV rápida puede producir calor, rubor facial, palpitaciones, hipotensión y náuseas. En uso crónico, no está exento de producir alteraciones renales (v. A, 4.2.). A dosis altas potencia el efecto de fármacos depresores del SNC. En la intoxicación aguda puede llegar a provocar convulsiones, coma, paro respiratorio y cuadros de insuficiencia hepática.

La propifenazona produce reacciones de hipersensibilidad con cierta frecuencia, aunque al parecer produce menos efectos adversos hematológicos y digestivos.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

El metamizol se utiliza fundamentalmente como analgésico dado que, gozando de una elevada eficacia frente

a dolores moderados, no produce tantas molestias gástricas como el AAS. Su empleo habitual es por vía oral (en cápsulas, 575-1.150 mg/6-8 horas), pero en dolores de cierta intensidad (postoperatorios no intensos, cólicos, ciertos dolores neoplásicos, crisis de jaquecas, etc.) se administra por vía IM o IV lenta, a dosis de 2 g/8-12 horas. Se presenta, asimismo, en forma de supositorios (adultos: 1g; infantil: 0,5 g), siendo la dosis pediátrica habitual de un supositorio infantil (3-11 años) o medio supositorio infantil (1-3 años) cada 6-8 horas. No debe perderse de vista que el metamizol, como cualquier otro AINE, posee un techo analgésico; no sustituye a un opioide en aquellos dolores postoperatorios que lo requieran y no debería utilizarse sobre la base de *si precisa* o *si dolor* (términos hospitalarios muy habituales) y en aquellos casos en que la gravedad e impredicibilidad de algunas de sus reacciones adversas aconsejarían un uso más moderado y una valoración más juiciosa de la relación beneficio-riesgo. También se utiliza en el tratamiento de la fiebre elevada que no responda a otros antitérmicos. La propifenazona, por sus propiedades analgésicas y antitérmicas, se utiliza sobre todo en niños, especialmente por vía rectal.

Con cierta frecuencia se emplean estas pirazolonas, especialmente la propifenazona, en asociación con otros AINE (no recomendable), con opioides menores (p. ej., codeína), con anticolinérgicos y espasmolíticos, con estimulantes del SNC (cafeína), con sedantes (benzodiazepinas), antihistamínicos (productos antigripales) o miorrelajantes centrales. Aunque estas asociaciones deben ser valoradas críticamente en cuanto a su utilidad clínica real, dosificación de sus componentes y ritmo de administración, no parece que sean precisamente las pirazolonas los AINE idóneos para efectuar asociaciones utilizadas, en muchos casos, para el tratamiento de síntomas banales.

2. Fenilbutazona

La fenilbutazona posee buena actividad antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y uricosúrica. Introducida en 1949, continúa siendo útil en algunas afecciones reumáticas: espondilitis anquilopoyética, artritis reumatoidea, gota aguda y crónica, y otras artropatías, pero su notable toxicidad, así como la aparición de nuevos AINE, de similar eficacia pero, sobre todo, más seguros, la ha ido relegando a un plano muy secundario. Se absorbe bien en el tubo digestivo, incluido el recto (v. tabla 22-4). Se une intensamente a proteínas plasmáticas (> 99 %) y pasa al líquido sinovial, donde sus concentraciones alcanzan el 55-80 % de las plasmáticas y persisten hasta 3 semanas tras la suspensión del tratamiento. Se metaboliza casi en su totalidad por oxidación y conjugación con ácido glucurónico. Es inductora de la actividad de enzimas microsómicas hepáticas. Uno de sus metabolitos es la oxifenbutazona, con actividad antiinflamatoria y analgésica, y otro, la γ-oxifenbutazona, con actividad uricosúrica. Su semivida es larga (77 horas, como promedio; 105 horas en ancianos), muestra cinética dosis-dependiente y gran variedad interindividual.

El riesgo de producir discrasias sanguíneas (especialmente anemia aplásica y, en menor grado, agranulocitosis y trombocitopenia), que pueden aparecer días o semanas tras suspender el tratamiento, es superior al de cualquier otro AINE, especialmente en ancianos, y se encuentra en función de la duración del tratamiento. Puede producir también reacciones de hipersensibilidad del tipo enfermedad del suero, estomatitis, hepatitis, etc. Presenta también las clásicas alteraciones digestivas. Puede producir retención de agua y sodio, con formación de edemas y descompensación de una insuficiencia cardíaca o agravamiento de una hipertensión renal. La fenilbutazona puede, en ocasiones, provocar lesión hepática, hematuria, proteinuria y otras lesiones renales. En enfermos con reducción de flujo y retención de líquidos puede provocar insuficiencia renal aguda reversible.

El número de interacciones potenciales por el uso concurrente de fenilbutazona y otros muchos fármacos es muy elevado.

Actualmente, la fenilbutazona no constituye el tratamiento inicial de ningún proceso reumático, inflamatorio o doloroso. Puede usarse en pacientes que no respondan a otros AINE menos tóxicos y tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo, en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilopoyética, artritis psoriásica, gota o seudogota (por depósitos de pirofosfato cálcico). En cualquier caso, debería utilizarse la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. Como antirreumático, por vía oral, 300-600 mg/día dividida en 3-4 dosis. Como antigotoso, por vía oral, 400 mg como dosis inicial, seguida de 100-200 mg cada 4 horas, durante 4 días o hasta obtener una respuesta satisfactoria, sin exceder una semana de tratamiento. No se recomienda su uso en menores de 15 años.

E. DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

1. Características generales

Son derivados del ácido fenilpropiónico y, aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas. El primero de la serie fue el **ibuprofeno,** cuyo relativo éxito, en consonancia con la escasa incidencia de reacciones adversas, promovió el desarrollo de numerosas moléculas: **naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, ácido tiaprofénico, oxaprozina** y otros derivados de menor uso clínico (fig. 22-3).

Las diferencias principales entre los miembros de este grupo son fundamentalmente farmacocinéticas, ya que no difieren significativamente en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos comparten las acciones características de los AINE: analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria. Todos inhiben las ciclooxigenasas, si bien, por un lado, su potencia relativa es muy variable y, por el otro, no existe una buena correlación entre aquélla y la eficacia analgésica o antiinflamatoria. En conjunto son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada, similar a la dosis de 2-3 g/día de AAS en enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., osteoartritis o artritis reumatoidea), aunque también se observa un uso creciente con fines preferentemente analgésicos (p. ej., dismenorreas, dolor posparto o posquirúrgico y cefaleas vasculares).

Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral; en su mayoría, las formas farmacéuticas son mezclas racémicas de los enantiómeros R (–) y S (+), siendo la forma S (+) la farmacológicamente activa. Asimismo, en el organismo el enantiómero R (–) es invertido a S (+) en una proporción variable de un producto a otro (mucho en el ibuprofeno y el fenoprofeno, y poco en el flurbiprofeno) y de un individuo a otro. En el caso del naproxeno, los preparados farmacéuticos contienen el enantiómero S (+).

Las características farmacocinéticas se encuentran resumidas en la tabla 22-4. Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral y, en general, los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. La absorción por vía rectal es más lenta e irregular. Se unen intensamente a la albúmina, alrededor del 99 % a las concentraciones plasmáticas habituales, aumentando la fracción libre en determinadas situaciones (p. ej., cirrosis hepática, artritis reumatoidea y ancianos).

Difunden bien y pasan al líquido sinovial, donde alcanzan concentraciones entre el 50 y el 70 % de las plasmáticas. Sin embargo, en administración crónica dichas concentraciones son más estables que las plasmáticas. Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (1 % de la concentración plasmática para el naproxeno). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal de la forma libre es mínima (en general < 1 %). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación, mayoritariamente con ácido glucurónico. Las semividas de eliminación oscilan, en general, entre 2 y 4 horas, excepto en los casos del flurbiprofeno (5,5 horas), del naproxeno (13-14 horas) y oxaprozina (21-25 horas). El piketoprofeno se emplea únicamente por vía tópica.

Sus reacciones adversas son, en general, semejantes a las de los restantes AINE. Sin embargo, hay que destacar que, en conjunto, su uso se asocia a una menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que la del AAS, la fenilbutazona o la indometacina; no presentan los problemas hematológicos de las pirazolonas y producen menos molestias neurológicas que la indometacina. Por estos motivos, se prefieren en muchas situaciones clínicas de intensidad leve o moderada, ya que su eficacia clínica no alcanza la de los AINE más potentes. Pueden originar en grado diverso: dispepsia, erosiones y ulceraciones gastrointestinales; alteraciones neurológicas en forma de sedación, somnolencia, mareo o cefalea; erupciones dérmicas y diversas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la fototoxicidad, y son muy infrecuentes las alteraciones hematopoyéticas y hepáticas. En cuanto a la función renal, siempre cabe esperar una interferencia cuando ésta dependa críticamente de la actividad local de los eicosanoides. Pueden aumentar el tiempo de hemorragia debido a su acción antiagregante.

2. Características diferenciales

2.1. Ibuprofeno

Sus propiedades farmacocinéticas se indican en la tabla 22-4. A las dosis más bajas (cuando se utiliza como analgésico o antitérmico) es bastante bien tolerado. A dosis más elevadas (uso como antirreumático) puede producir el mismo abanico de reacciones adversas que otros AINE: irritación gástrica, problemas hemorrágicos, erupciones cutáneas, edemas periféricos, *tinnitus,* mareo, cefalea, ansiedad, visión borrosa, agranulocitosis, anemia aplásica e insuficiencia renal aguda. Entre sus indicaciones están el tratamiento del dolor agudo leve/moderado, fiebre y dismenorrea: 200-400 mg/4-6 horas. Como antitérmico, en niños mayores de 6 meses, la dosis unitaria es de 5-10 mg/kg, cada 4-6 horas. Como antirreumático, en adultos, la dosis oral es de 1.200-3.200 mg/día, dividida en 3-4 tomas. En niños, 20-40 mg/kg/día, en 3-4 tomas. En cualquier caso, tras respuesta satisfactoria se utiliza la dosis mínima compatible con el control de síntomas. En general, el tratamiento de la artritis reumatoidea requiere dosis más elevadas que el de la osteoartritis.

2.2. Naproxeno

Se absorbe completamente por vía oral (biodisponibilidad del 99 %), uniéndose a proteínas plasmáticas en el 99,7 % (valor que disminuye en la artritis reumatoidea, cirrosis hepática, edad avanzada y si existe hipoalbuminemia). Su $t_{máx}$ es de 2-4 horas, aunque el de su sal sódica es de 1-2 horas y el de las formulaciones de liberación retardada de 4-9 horas. Se metaboliza en el hígado por desmetilación y conjugación, eliminándose casi completamente por la orina (< 1 % sin metabolizar). Su semivida de eliminación es de 13-14 horas (tabla 22-4). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal y las de origen neurológico, con frecuencia similar a la indometazina aunque menos intensas. Así, puede producir desde dispepsia leve y pirosis, hasta náuseas, vómitos y hemorragia gástrica. Sus efectos centrales incluyen desde somnolencia, cefalea y mareo, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Muy raramente ha producido ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis. Las preparaciones que contienen sodio deben utilizarse con precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de este catión.

Entre sus indicaciones están el tratamiento de la inflamación, del dolor agudo leve/moderado y la dismenorrea: 500 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/6-8 horas. En el tratamiento del ataque agudo de gota, 750 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/8 horas hasta que remita el ataque. Como antirreumático, 250-500 mg/12 horas, por la mañana y por la noche (a largo plazo pueden ser suficientes dosis menores). Como antirreumático, en niños, la dosis para las preparaciones de liberación inmediata es de 10 mg/kg/día, dividida en dos tomas.

2.3. Fenoprofeno

Las propiedades farmacocinéticas se indican en la tabla 22-4. Se metaboliza en el hígado (por hidroxilación y conjugación) eliminándose el 90 % por la orina. Su semivida es de 1,5-3 horas. Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal (náusea, vómito, malestar abdominal y dispepsia: 3-9 %). También se han comunicado erupciones cutáneas y, menos frecuentemente, alteraciones neurológicas. Sus indicaciones clínicas más habituales son: como analgésico, en el tratamiento del dolor leve/moderado y la dismenorrea primaria, 200 mg/4-6 horas; como antirreumático, inicialmente, según la gravedad de los síntomas, 300-600 mg/6-8 horas; luego debe ajustarse la dosis. No se ha establecido su seguridad y posología en niños.

2.4. Ketoprofeno

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad cercana al 100 %). También se administra por vía rectal, tópica e IM. Su $t_{máx}$ es de 0,5-2 horas. Se fija en el 99,2 % a proteínas plasmáticas. Alcanza en 2 horas concentraciones en el líquido sinovial entre el 20 y el 25 % de las plasmáticas. Se elimina por la orina (< 1 % sin metabolizar) como glucurónido. Su semivida de eliminación es de unas 2 horas para la fórmula de liberación inmediata, 3-5 horas en fórmulas de liberación prolongada y aumenta algo en el anciano. Sus reacciones adversas más frecuentes (en general, leves, aunque dosis-dependiente) son aquellas que tienen su origen en el aparato gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente) y en el SNC (cefalea).

Sus indicaciones preferentes son: como analgésico, en el tratamiento del dolor agudo leve/moderado y la dismenorrea: 25-50 mg/6-8 horas; como antirreumático, inicialmente 150-300 mg/día, en 3-4 dosis; posteriormente debe ajustarse según respuesta. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

2.5. *Flurbiprofeno*

Se absorbe bien por vía oral (tabla 22-4). Su $t_{máx}$ es de 1,5 horas para la formulación de liberación inmediata y de 5-8 horas en formulación de liberación prolongada. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y conjugación, eliminándose el 98 % por el riñón (hasta el 20-25 % sin metabolizar). Su semivida de eliminación es de unas 5-6 horas, aunque muy variable. Sus efectos secundarios no difieren demasiado de los del ibuprofeno (destacando las náuseas, diarrea, dispepsia y malestar abdominal: 3-9 %). Puede disminuir el efecto hipotensor del propranolol. Sus principales indicaciones son: como antiinflamatorio, 50 mg/4-6 horas; como antidismenorreico, 50 mg/6 horas; como antirreumático, inicialmente 200-300 mg/día, 2-4 dosis, luego la dosis más baja que permita el control continuado de los síntomas. No se han establecido su seguridad y eficacia en niños.

2.6. *Ácido tiaprofénico*

Se absorbe bien por vía oral (tabla 22-4), uniéndose a proteínas plasmáticas el 98 %. Su $t_{máx}$ es de 0,5-1,5 horas con la fórmula de liberación inmediata y de 4-8 horas con la de liberación prolongada, en el equilibrio. Se metaboliza parcialmente en el hígado y sufre glucuronoconjugación, eliminándose por el riñón (60 %) y bilis (40 %). Su semivida oscila entre 1,7 y 4,2 horas según la preparación. Las reacciones adversas no difieren de las generales del grupo. Se utiliza fundamentalmente como antirreumático: en la artritis reumatoidea, por vía oral, 600 mg/día de la preparación de liberación inmediata, en 2-3-dosis, o 600 mg/día, en una sola dosis, de la preparación de liberación prolongada; en la osteoartritis, 600 mg/día, en 2-3 dosis y, tras respuesta satisfactoria, reducción de la dosis (algunos pacientes pueden controlarse bien con 300 mg/día, en varias dosis). Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

2.7. *Oxaprozina*

Se absorbe de forma relativamente lenta, aunque casi completa, por vía oral (tabla 22-4). Se metaboliza en el hígado por oxidación microsómica seguida de conjugación (65 %) o glucuronoconjugación directa (35 %), y se elimina por la orina (65 %) y bilis (35 %). Esto explica la larga semivida de eliminación (21-25 horas), que permite una sola administración diaria y que, en contrapartida, puede dar lugar a fenómenos de acumulación en tratamientos crónicos. Además, aparte los efectos farmacológicos generales del grupo, como antiagregante plaquetario es tan potente como el AAS y posee actividad uricosúrica. Sus reacciones adversas incluyen estreñimiento, diarrea, dispepsia, náusea y erupciones cutáneas. Menos frecuentemente puede producir efectos centrales (p. ej., alteraciones del sueño o *tinnitus*). Está indicada en el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea y osteoartritis. En la artritis reumatoidea, inicialmente 1.200 mg/día, aunque pueden ser necesarias dosis mayores o menores; luego debe llevarse a cabo el ajuste en función de la respuesta y tolerancia del paciente. En la osteoartritis, inicialmente 1.200 mg/día, aunque, en casos moderados, pueden ser suficientes 600 mg/día. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

F. DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

Es un conjunto de fármacos que comparten diversos sistemas cíclicos (anillos indólicos, pirrólicos, fenilos o piranoindólicos) que contienen moléculas de ácido acético. Existen diversas series de derivados:

a) Indolacético: **indometazina, acemetazina, glucametazina, oxametazina** y **proglumetazina.**

b) Pirrolacético: **sulindaco, ketorolaco** y **tolmetina**.

c) Fenilacético: **diclofenaco, aceclofenaco** y **fentiazaco.**

d) Piranoindolacético: **etodolaco.**

1. Indometazina

La indometazina se introdujo en clínica en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoidea y procesos inflamatorios relacionados (fig. 22-3). Aunque su eficacia es muy notable, su asociación con una incidencia elevada de efectos secundarios intolerables, a veces irreversibles y potencialmente fatales, han limitado su uso. Los restantes derivados indolacéticos, de menor significación terapéutica, se utilizan también, por sus acciones analgésica y antiinflamatoria, en el tratamiento de procesos reumáticos.

1.1. *Acciones farmacológicas*

Son similares a las del AAS y presenta una poderosa actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica, aunque, curiosamente, una de sus reacciones adversas más frecuente sea la cefalea. Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo cual se ha utilizado frecuentemente como herramienta farmacológica para evaluar la participación de éstas en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Su acción analgésica, independiente de su acción antiinflamatoria, se ejerce a niveles central y periférico. No es uricosúrica, aunque es muy eficaz como antiinflamatorio en el tratamiento agudo de la gota. Posee actividad antiagregante plaquetaria.

1.2. *Características farmacocinéticas*

Por vía oral, la indometazina se absorbe de forma rápida ($t_{máx} < 2$ horas) y casi completa (90 % en 4 horas por vía oral), aunque su $C_{máx}$ presenta una gran variabilidad interindividual, lo cual quizás explique la especial sensibilidad de algunas personas a la aparición de cefaleas o aturdimiento. Por vía rectal, la absorción es igualmente rápida, aunque la $C_{máx}$ es inferior, de ahí que algunas de estas reacciones adversas puedan disminuir o desaparecer al emplear esta vía. Se distribuye por todo el organismo, incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en 5 horas. Se une a proteínas plasmáticas (90 %) y tisulares. Es metabolizada por O-desmetilación (50 %), N-desacilación y glucuronoconjugación (10 %). El 10-20 % se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, un proceso que puede ser inhibido por la probenecida. La semivida es muy variable (1-6 horas), posiblemente debido a diferencias en la circulación enterohepática.

1.3. *Reacciones adversas*

Las reacciones adversas son relativamente abundantes y han restado utilidad a la buena eficacia de este fármaco. Destacan las reacciones neurológicas, bastante frecuentes: cefaleas frontales (25-50 % en tratamientos prolongados), vértigo, aturdimiento, mareos, desorientación y confusión mental. Estos efectos pueden evitarse, en parte, administrando el producto por vía rectal antes de acostarse. Puede agravar la epilepsia, depresión mental o parkinsonismo. Son también frecuentes las complicaciones digestivas, de intensidad y gravedad diversas. También puede producir agranulocitosis (riesgo inferior al metamizol y superior a la fenilbutazona) o anemia aplásica (superior a otros AINE). En cuanto a las complicaciones renales, v. A, 4. No debe emplearse durante el embarazo: durante el primer trimestre, por la posibilidad de

efectos fetotóxicos y teratogénicos (demostrados en animales); durante el tercer trimestre, debido al peligro de un cierre prematuro del *ductus arteriosus* y otros efectos adversos para el feto. En ocasiones produce reacciones alérgicas, así como dérmicas.

1.4. Interacciones

La mayoría de sus interacciones son de índole farmacodinámica, como consecuencia de su potente acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. Por ello, puede inhibir la actividad diurética de la furosemida y tiazidas, la acción hipotensora del captopril y β-bloqueantes, la acción nefrotóxica del triamtereno y reducir la excreción renal de litio. La probenecida inhibe su secreción renal y el salicilato interfiere con su absorción. Por su acción ulcerógena y antiagregante plaquetaria es peligrosa su asociación con anticoagulantes.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

La indometazina se ha utilizado en el tratamiento de diversos procesos inflamatorios, dolorosos y/o febriles como: artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil, artritis psoriásica, enfermedad de Reiter, complicaciones reumáticas de la enfermedad de Paget, gota aguda, seudogota, bursitis y tendinitis, fiebre asociada a procesos neoplásicos, dismenorrea, prevención y tratamiento de cefaleas vasculares, síndrome de Bartter y pericarditis. Salvo en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en el que es fármaco de primera elección, en las otras indicaciones sólo se recomienda su uso en pacientes que no responden a AINE menos tóxicos.

Como antirreumático, por vía oral, se inicia el tratamiento con 25-50 mg/2-4 veces al día, pudiendo aumentarse la dosis, si es bien tolerada, en 25 o 50 mg a intervalos semanales hasta la obtención de una respuesta satisfactoria, sin rebasar los 200 mg/día. Posteriormente debería reducirse la dosis hasta la mínima eficaz para un control de síntomas continuado. En las exacerbaciones agudas de la artritis reumatoidea puede aumentarse la dosis diariamente en 25-50 mg, siempre que se necesite y se tolere. En aquellos pacientes artríticos con dolor nocturno o rigidez matutina persistentes pueden administrarse por la noche hasta 100 mg de la dosis diaria total, por vía oral o rectal. Existe una forma galénica oral *retard* con 75 mg de indometazina micronizada, que proporciona 25 mg de liberación inmediata y 50 mg de liberación prolongada. Esta forma es aplicable sólo en tratamientos crónicos (el 90 % se absorbe en 12 horas), habitualmente 75 mg en una sola toma por la mañana o por la noche, tras titulación del paciente con una preparación de liberación inmediata. Como antirreumático en pediatría, sólo es recomendable el uso de las fórmulas de liberación inmediata una vez que han fracasado o existe intolerancia a agentes menos tóxicos. Por vía oral o rectal, se recomiendan 1,5-2,5 mg/kg/día, divididos en 3-4 dosis, hasta un máximo de 4 mg/kg/día o 150-200 mg/día, cualquiera que sea menor.

Como antiinflamatorio en el ataque agudo de gota, 100 mg inicialmente por vía oral seguidos de 50 mg, 3 veces al día hasta la remisión del dolor; luego, reducción gradual hasta la retirada. Como antiinflamatorio en otros procesos agudos (p. ej., bursitis o tendinitis), 75-150 mg/día, dividida en 3-4 dosis. En estos casos, la indometazina debería retirarse cuando los síntomas de la inflamación hayan sido controlados durante varios días (en general, la duración del tratamiento es de 7-14 días).

Como antitérmico, en procesos febriles rebeldes a otros tratamientos (p. ej., enfermedad de Hodgkin), 25-50 mg/3-4 veces al día, por vía oral.

Su empleo para el cierre del *ductus arteriosus* del recién nacido es muy discutible (por la variabilidad de resultados y la abundancia de reacciones adversas); se utiliza por vía IV, a dosis de 0,1-0,2 mg/kg por 12 horas/3 dosis en total (70 % de resultados satisfactorios).

2. Sulindaco

Es un derivado pirrolacético estructuralmente relacionado con la indometazina. Posee acciones antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria clásicas de los AINE, aunque su potencia para estas acciones es la mitad de la indometazina.

El sulindaco es un sulfóxido y se comporta como profármaco, siendo su metabolito sulfuro la molécula farmacológicamente activa. El metabolito sulfuro es 500 veces más potente como inhibidor de la síntesis de PG que el sulindaco. Este hecho podría explicar su menor toxicidad gastrointestinal, aunque ésta sea comparativamente mayor que la de muchos otros AINE. Un hecho distintivo e inusual del sulindaco es su relativa incapacidad para alterar la secreción de PG renales y la función renal. Esto se debe a la capacidad renal de metabolizar el derivado sulfuro y reconvertirlo en el sulfóxido original, que no inhibe significativamente la síntesis de PG. Sin embargo, el hecho de que sea uno de los AINE menos tóxicos para el riñón no significa que no haya que utilizarlo con precaución en situaciones en que la función renal dependa críticamente de la síntesis de PG.

Sus propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 22-5. Sufre oxidación y reducción hepática a sulfona y sulfuro, además de procesos de conjugación. La semivida del sulindaco es de unas 8 horas y la del sulfuro de 16 horas.

El sulindaco produce muchas de las reacciones adversas observadas con la indometazina, aunque con menor frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas más frecuentes (20 %) son las de localización gastrointestinal (dolor abdominal y náusea), efectos centrales (somnolencia, mareos, cefaleas y nerviosismo) en el 10 % de los pacientes y erupciones cutáneas o prurito (5 %). Ocasionalmente se han comunicado cálculos renales, obstrucción biliar y reacciones de hipersensibilidad.

Sus principales indicaciones son el tratamiento de la artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota o seudogota, bursitis y tendinitis. Como antirreumático se utiliza por vía oral a la dosis de 150-200 mg, 2 veces al día, pudiendo aumentarse o disminuirse en función de la respuesta del paciente. La mejoría de la sintomatología artrítica puede observarse en 1 semana, aunque la máxima efectividad se obtiene, generalmente, en 2-3 semanas. Los pacientes con función renal alterada pueden necesitar dosis más bajas. Como antigotoso o antiinflamatorio, 200 mg, 2 veces al día, con reducción gradual según respuesta. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

3. Tolmetina

Es un derivado pirrolacético con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En el tratamiento de la artritis reumatoidea su eficacia es similar, aunque es mejor tolerada, a la de dosis moderadas de AAS (4-4,5 g/día).

En la tabla 22-5 se exponen las propiedades farmacocinéticas. En el líquido sinovial alcanza concentraciones equivalentes al 15 % de las plasmáticas. Sus reacciones adversas son similares a las del sulindaco (de localización gastrointestinal y en el SNC). Dada su presentación en forma de sal sódica (0,784-2,352 mmol de sodio por cápsula), se recomienda precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de sodio. Está indicada en el tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis juvenil, artritis psoriásica, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Como antirreumático, las dosis recomendadas por vía oral, en forma de ácido libre (no la sal sódica), son inicialmente 400 mg, 3 veces al día y en mantenimiento, de 600-1.800 mg/día. Las dosis pediátricas (no se han detectado problemas específicos en niños mayores de 2 años) son inicialmente de 20 mg/kg/día, dividida en 3-4 dosis, y en mantenimiento, de 15-30 mg/kg/día.

4. Ketorolaco

Es un derivado pirrolacético con muy buena eficacia y potencia analgésica (fig. 22-3). Como AINE clásico

que es, posee también efecto antitérmico, aunque no se utiliza con tal fin, moderada eficacia antiinflamatoria e inhibe la agregación plaquetaria. Su mayor ventaja quizá reside en ser uno de los pocos AINE que se encuentra disponible en preparaciones para uso parenteral.

En este sentido, tras administración IM, la eficacia de 30 mg es comparable a la de 10 mg de morfina, pero a diferencia de ésta la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores. Su acción analgésica es probablemente debida a la inhibición periférica de la síntesis de PG, sin descartar otros mecanismos periféricos.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 80 %, aunque los alimentos ricos en grasa retardan su absorción; el $t_{máx}$ por esta vía es de 30-40 min y de 40-50 min por vía IM. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (0,2 % de las concentraciones plasmáticas). Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99 %) y su semivida de eliminación es de 4-6 horas en adultos jóvenes, algo mayor en ancianos y aumenta claramente si existe insuficiencia renal (10-18 horas). Se metaboliza parcialmente (< 50 %) en el hígado por glucuronidación e hidroxilación y se elimina por el riñón (91 %; el 50-60 % como producto activo).

Sus reacciones adversas son como las del resto de los AINE, aumentando el riesgo, especialmente de las de localización gastrointestinal, con la duración del tratamiento y con la dosis diaria total. Los pacientes mayores de 65 años y/o aquellos con una historia de hemorragia, perforación o úlcera, están especialmente predispuestos a sufrir hemorragias gastrointestinales (con resultados, a veces, fatales), incluso en tratamientos de duración corta (5 días) por vía parenteral. Con una frecuencia no desdeñable (6-17 %) pueden presentarse: dolor abdominal, diarrea, somnolencia, cefaleas, mareo o náusea. Menos comunes son el edema, dolor en el sitio de inyección, estreñimiento o aumento de la sudoración. Puede aumentar el tiempo de hemorragia.

Por vía IM se emplea a la dosis inicial de 30-60 mg, seguida de 30 mg cada 6 horas, sin exceder los 120 mg/día. En ancianos y pacientes con función renal alterada, por vía IM se emplea a la dosis inicial de 15-30 mg, seguida de 15 mg cada 6 horas, sin exceder los 60 mg/día. La utilización por vía oral sólo es recomendable como continuación de la administración parenteral inicial en el tratamiento de dolores agudos moderadamente intensos (especialmente, postoperatorios o cólicos renales), a la dosis de 20 mg seguida de 10 mg/4-6 horas. En ancianos y pacientes con función renal alterada, la dosis oral es de 10 mg/6 horas. *No se recomienda su administración por cualquier vía, o combinación de vías de administración sistémica, durante más de 5 días.* Su seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes menores de 16 años.

En algunos países existe una preparación para uso oftálmico, en gotas de aplicación conjuntival. Dicha preparación produce concentraciones de ketorolaco en plasma casi indetectables, aunque penetra en el humor acuoso. Raramente produce reacciones oculares de hipersensibilidad, queratitis o irritación ocular, aunque es relativamente frecuente una sensación de quemazón al aplicarlo a la conjuntiva. Está indicado en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional (1 gota en cada ojo, 4 veces al día) y en la profilaxis o tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria en pacientes que sufren extracción de cataratas con o sin implantación de lentes intraoculares (1 gota en cada ojo, cada 6-8 horas, comenzando 24 horas antes de la cirugía y continuando 3-4 semanas).

5. Diclofenaco y aceclofenaco

Son derivados fenilacéticos de amplio uso en nuestro país (especialmente, el diclofenaco), con actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria potente, y eficacia comparable a la de los derivados del ácido propiónico (v. E) (fig. 22-3).

El **diclofenaco,** a las dosis habituales, interfiere menos en la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINE y es uricosúrico. Como el resto de AINE, inhibe la síntesis de PG, pero además disminuye la concentración de ácido araquidónico en leucocitos.

El diclofenaco se absorbe bien por vía oral ($t_{máx}$ de 2-3 horas) y rectal, aunque el fenómeno del primer paso hepático limita su biodisponibilidad al 50 %. Se une a proteínas en el 99 % y se elimina por orina (65 %) y bilis (35 %), tras sufrir hidroxilación y conjugación. Su semivida de eliminación es de 1-2 horas. Pasa al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones menores que las plasmáticas, pero más mantenidas, lo cual explica que la duración de sus efectos sea más prolongada que lo que se deduciría de su semivida.

Las reacciones adversas son, en conjunto, similares a las de los derivados del ácido propiónico. Cabe destacar, sin embargo, que el 15 % de los pacientes presente un aumento temporal de las transaminasas hepáticas que, si bien suele ser reversible, en ocasiones permanece y obliga a la retirada del tratamiento. Se han detectado algunos casos de anemia aplásica.

Sus indicaciones terapéuticas cubren un espectro que abarca desde el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante hasta el del dolor agudo debido a procesos inflamatorios no reumáticos o la dismenorrea primaria. En los últimos años se ha popularizado su uso como analgésico en el dolor agudo de diversas etiologías (postoperatorio y cólico renal) o como antidismenorreico. La dosis habitual por vía oral es de 50 mg/8 horas aunque, como dosis inicial, pueden administrarse 100 mg. En el tratamiento del cólico renal se utiliza la forma soluble, por vía IM, a la dosis de 75 mg, aunque no deben administrarse más de 2 dosis en un día. En procesos reumáticos, inicialmente 100-200 mg/día, en 2-4 dosis por vía oral y, tras respuesta satisfactoria, 75-100 mg/día, en 2-3 do-sis. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

El **aceclofenaco** es un fármaco relacionado estructuralmente con el diclofenaco que presenta buena biodisponibilidad, con un $t_{máx}$ por vía oral de 1,5-2 horas. La semivida de eliminación terminal es de 4-5 horas. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99 %), difunde bien al líquido sinovial (65 % de la concentración plasmática) y se elimina, en su mayor parte, por orina tras metabolización. Sus reacciones adversas son como las de los AINE, aunque al parecer muestra mejor tolerancia gastrointestinal y, a diferencia del diclofenaco, no parece que aumente las transaminasas hepáticas. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones neurológicas (cefalea, vértigo o somnolencia) y aumento de la diuresis nocturna. Se utiliza como analgésico en el tratamiento del dolor agudo, por vía oral a dosis de 100 mg/12 horas y, como analgésico y antiinflamatorio, en el dolor crónico de origen reumático. No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños menores de 7 años.

6. Etodolaco

Es un derivado piranoindolacético que muestra cierta preferencia por la inhibición de la COX-2, respetando relativamente la síntesis de PG en la mucosa gastrointestinal y riñón (COX-1; v. tabla 22-4). Esto puede explicar que la relación entre su acción antiinflamatoria y su capacidad gastrolesiva sea más favorable que la de otros AINE, y que carezca de efectos significativos sobre la función renal. Estos hechos configuran el perfil de un fármaco eficaz como analgésico y antirreumático con buena tolerancia gastrointestinal y renal, a corto y largo plazo.

En artropatías experimentales produce cierta regresión de la lesiones y, a diferencia de otros AINE, no inhibe la síntesis de proteoglucanos, colágeno de tipo II y ADN por parte de los condrocitos. Estos hallazgos experimentales, sin duda esperanzadores, necesitan ser confirmados en ensayos clínicos a gran escala.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 2 horas. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (> 99 %) y alcanza rápidamente el

líquido sinovial (mejor incluso si existe inflamación). Sufre conjugación e hidroxilación hepática, siendo sus metabolitos inactivos eliminados principalmente por la orina. Su semivida de eliminación es de 6 horas, manteniéndose en el anciano y en la insuficiencia renal (incluso en estadios avanzados).

Aunque es muy bien tolerado, las reacciones adversas más frecuentes (14 %) son las de localización gastrointestinal (dispepsia, dolor abdominal y náusea), seguidas por efectos menores sobre el SNC (cefalea y mareo) y la piel (prurito y erupciones).

Está indicado como analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis, donde mantiene su eficacia por períodos superiores a 1 año. Como antirreumático se utiliza por vía oral a dosis, inicialmente, de 300 mg/6-8 horas o 400 mg/8-12 horas y después se individualiza la dosis según respuesta y tolerancia. La mayoría de los pacientes se mantiene bien con dosis de 600-1.200 mg/día. También se ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, gota aguda, tendinitis, bursitis, lesiones deportivas y dolor de origen ortopédico. Como analgésico, en el dolor postoperatorio se recomienda una dosis oral inicial de 400 mg, seguida de 200-400 mg/6-8 horas. No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

H. OXICAMS

A diferencia de otros AINE que son ácidos carboxílicos, los oxicams son ácidos enólicos que comenzaron a introducirse en terapéutica a finales de los setenta como AINE de semivida larga que permitían una sola toma diaria, algo especialmente importante en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el **piroxicam** (cabeza del grupo y el primero que fue introducido en terapéutica), el **tenoxicam** y el **meloxicam** (recientemente introducido en España). Dentro de este grupo se encuentran, asimismo, diferentes profármacos del piroxicam, como el **ampiroxicam,** el droxicam (retirado en nuestro país) y el **pivoxicam,** y otros, como el **lornoxicam** y el **cinnoxicam** (fig. 22-3).

1. Piroxicam

Comparte las propiedades farmacológicas generales de los AINE, con actividades antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria.

1.1. Mecanismo de acción

Además de inhibir la ciclooxigenasa, por mecanismos no estrictamente relacionados con dicha acción, inhibe la quimiotaxis, liberación de enzimas lisosómicas y agregación de los neutrófilos (y su capacidad generadora de aniones superóxido) e inhibe la proteoglucanasa y colagenasa en el cartílago, mecanismos que deben contribuir a su eficacia como antiartrítico.

1.2. Características farmacocinéticas

El piroxicam es completamente absorbido tras la administración oral aunque, como otros oxicams, sufre una importante recirculación enterohepática que condiciona una semivida prolongada (alrededor de 50 horas, aunque con una gran variación interindividual) (fig. 22-4). Su $t_{máx}$ es de 2-4 horas. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99 %) y se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática. Se metaboliza intensamente, principalmente por hidroxilación y glucuronoconjugación, de tal forma que sólo el 5-10 % de una dosis se elimina por la orina y heces sin metabolizar. La concentración en fase de equilibrio estacionario se alcanza en 7-12 días.

1.3. Reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas puede alcanzar en total, según algunas series, hasta el 60 % de los pacientes tras uso prolongado (p. ej., en el tratamiento de la osteoartritis o artritis reumatoidea). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal (hasta el 25 %), siendo la incidencia de aparición de úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales del 1,2 %. Ocasionalmente puede causar un síndrome similar a la enfermedad del suero. Con baja frecuencia (1-3 %) puede producir alteraciones neurológicas (p. ej., sedación, somnolencia, mareo o cefaleas). Con frecuencia inferior al 1 % pueden aparecer algunas otras reacciones adversas como: hemorragias nasales, exacerbación de una insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo es mayor que con la mayoría de los AINE en pacientes con alteraciones de la función renal.

Debido a su elevada tasa de fijación a proteínas debería utilizarse con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Además, el piroxicam disminuye la excreción renal de litio con consecuencias clínicas importantes.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Está indicado para el tratamiento sintomático agudo o crónico de la artritis reumatoidea y osteoartritis. También se ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota o seudogota, trastornos musculosqueléticos agudos y dismenorreas. Como antirreumático, la dosis oral de piroxicam es de 20 mg una vez al día; en ocasiones puede bastar una dosis de 10 mg o aumentarse a 30 mg, con el consiguiente riesgo de que aumenten las reacciones adversas. Por vía rectal se usan 20 mg/día en uno o dos supositorios. En consonancia con su larga semivida, la valoración de la eficacia de un tratamiento crónico con piroxicam no debería establecerse antes de 7-12 días. En tratamientos agudos (p. ej., gota) se llegan a administrar 40 mg/día durante 3-4 días. En el tratamiento de la dismenorrea se utilizan 40 mg el día de comienzo de los síntomas y, posteriormente, 20 mg/día si es necesario.

Recientemente se ha introducido una preparación en la que el piroxicam forma complejo con una macromolécula cíclica (β-ciclodextrina), lo cual acelera su disolución y aumenta su solubilidad y absorción oral, sin modificar la cantidad total absorbida. Previamente a la absorción, el complejo se disocia, comportándose cinéticamente el piroxicam liberado como el del preparado clásico. La única ventaja de esta preparación es la de producir una analgesia más rápida; por lo demás, deberá usarse con las mismas precauciones que la formulación estándar ya que no se ha demostrado fehacientemente que sea menos gastrolesiva en tratamientos prolongados.

2. Tenoxicam

Es un fármaco estructuralmente relacionado con el piroxicam, con el cual comparte características farmacológicas. Como analgésico y antiinflamatorio es tan eficaz y potente como el piroxicam, diclofenaco o indometazina. No es eficaz como antitérmico y, de hecho, no se utiliza con este propósito.

Su perfil farmacocinético se caracteriza por: completa absorción por vía oral, elevada fijación proteica (> 98,5 %), bajo volumen de distribución, eficiente penetración en el líquido sinovial (40-50 % de las con-

centraciones plasmáticas) y semivida de eliminación muy larga (60-75 horas). Su $t_{máx}$ se ve afectado por la existencia de alimentos (1-2,6 horas en ayunas y 4-6 horas con alimentos). Su biodisponibilidad rectal es el 80 % de la oral. Se metaboliza completamente en el hígado, eliminándose sus metabolitos glucuronizados por la orina y heces. Con la administración de una sola dosis diaria, las concentraciones plasmáticas estables tardan en alcanzarse 10-15 días.

Su perfil de toxicidad es similar al del piroxicam, aunque algunos estudios han destacado menor frecuencia de reacciones adversas. Se ha utilizado en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante y diversos procesos dolorosos no articulares (p. ej., bursitis, tendinitis, ciática, etc.). También puede ser eficaz en la gota aguda y lesiones de tejidos blandos. El tenoxicam se utiliza en procesos reumáticos y extraarticulares en dosis única diaria de 20 mg aunque, a veces, es suficiente una dosis de mantenimiento de 10 mg/día en tratamientos prolongados. En ataques agudos de artritis gotosa se recomienda comenzar con 40 mg/día, durante 2 días, seguido de 20 mg/día durante 5 días.

3. Meloxicam

Representa la aportación más reciente y novedosa al grupo de los oxicams. El meloxicam se distingue por inhibir preferentemente la COX-2 frente a la COX-1 (v. tabla 22-4) y también tanto por su actividad ciclooxigenásica como por la peroxidásica, lo cual le confiere una ventaja sobre los anteriores (eficacia similar en pacientes con artritis reumatoidea y osteoartritis, acompañada de mejor tolerancia gastrointestinal).

Desde el punto de vista cinético, el meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi completa tras administración oral. Su biodisponibilidad por esta vía es del 89 % y su $t_{máx}$ de 5-6 horas. Como otros oxicams, sufre metabolismo oxidativo hepático; su semivida de eliminación terminal es de 20 horas y su eliminación es renal y fecal (al 50 %). La concentración estable, tras la administración de dosis diarias de meloxicam, se alcanza en unos 3-5 días.

La incidencia de reacciones adversas es, en conjunto, algo inferior al piroxicam. Predominan las de localización gastrointestinal (17-19 %) aunque la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves es significativamente menor para el meloxicam (0,1-0,2 %) que para el piroxicam (1,2 %). Como los demás AINE, puede alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina aunque, a este respecto, el meloxicam parece bastante más seguro y no inhibe significativamente la excreción de PGE_2 urinaria. Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consonancia con su selectividad relativa sobre la COX-2.

El meloxicam está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis, situaciones en las que su eficacia es similar al piroxicam o diclofenaco con un mejor perfil de tolerancia. La dosis de meloxicam para el tratamiento de la osteoartritis es de 7,5 mg/día y en la artritis reumatoidea, 15 mg/día, en ambos casos en una sola dosis.

H. DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

Es un grupo de derivados del ácido N-fenilantranílico, también conocidos como fenamatos, que incluye los **ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico** y la **floctafenina** y la **glafenina.**

Aunque se comercializaron a partir de los años cincuenta, nunca han gozado de amplia aceptación clínica ya que no presentan ninguna ventaja con respecto a otros AINE y, con cierta frecuencia, producen reacciones adversas, algunas relativamente específicas de este grupo, como la diarrea.

Sus propiedades farmacológicas son similares a las de otros grupos aunque, con el mefenámico y el meclofenámico, los efectos sobre la agregación plaquetaria son menos importantes que con la mayoría de los restantes AINE.

Las reacciones adversas son más frecuentes (25 % de los pacientes) que con los derivados del ácido propiónico. Las más frecuentes afectan el aparato digestivo superior (generalmente, en forma de dispepsia o malestar epigástrico), aunque también son frecuentes la diarrea profusa, acompañada de esteatorrea e inflamación intestinal, y los vómitos, que pueden provocar deshidratación e insuficiencia renal. Somnolencia, cefaleas y mareo pueden aparecer con cierta frecuencia. Más raras son las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones hematológicas y la insuficiencia renal, aunque se han descrito varios casos en conexión con el uso de glafenina. La sobredosificación de ácido mefenámico puede producir convulsiones. En la tabla 22-4 se indican algunas de sus características farmacocinéticas.

El **ácido mefenámico** se ha utilizado para dolores de corta duración (no se recomienda durante más de 7 días) con escaso componente inflamatorio y la dismenorrea: 500 mg inicialmente y, luego, 250 mg por 6 horas. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 14 años. El **ácido meclofenámico** se ha utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis psoriásica, dolor, dismenorrea e hipermenorrea idiopática. Como antirreumático, se utilizan inicialmente 200 mg/día por vía oral, divididos en 3-4 dosis, aunque pueden ser necesarios temporalmente 400 mg/día (máxima dosis recomendada) y, posteriormente, se reduce la dosis a niveles compatibles con el control de síntomas. Como analgésico, por vía oral, 50-100 mg/4-6 horas. En el tratamiento de la dismenorrea o hipermenorrea, 100 mg/3 veces al día, durante un período máximo de 6 días. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 14 años. La **floctafenina** se utiliza como analgésico, por vía oral, 200-400 mg/6-8 horas (máximo 1,2 g/día). No se ha establecido su seguridad en niños.

I. OTROS FÁRMACOS

1. Nabumetona

Es un profármaco de naturaleza no ácida que, tras absorberse en el tracto gastrointestinal, es convertido en el hígado en diversos metabolitos, principalmente en el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (particularmente la COX-2; v. tabla 22-4) y el responsable de las acciones farmacológicas de la nabumetona.

La nabumetona comparte con otros AINE la capacidad de inhibir progresivamente la migración de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares hacia los tejidos inflamados. Su eficacia analgésica en el dolor postoperatorio parece que es algo superior a la del tenoxicam, diclofenaco, naproxeno o piroxicam. Por último, su efecto antitérmico es, al menos, comparable con el del AAS. A las dosis recomendadas parece que afecta menos la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINE.

La nabumetona se absorbe bien (mejor incluso con leche o alimentos), principalmente en el duodeno y, tras un extenso y rápido primer paso hepático, se oxida a 6-MNA, su metabolito activo, y otros metabolitos inactivos. La nabumetona como tal es indetectable en plasma y los datos cinéticos se refieren al 6-MNA. Su biodisponibilidad es del 35 %, su fijación a proteínas plasmáticas es superior al 99 %, su semivida en fase terminal es de 23 horas (30 horas en ancianos y 39 horas en

pacientes con afectación renal) y su eliminación es totalmente renal. Atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones similares en leche materna a las del plasma y el 50 % de éstas en el líquido sinovial.

Sus efectos secundarios son de intensidad moderada, aunque cualitativamente similares a otros AINE. Los más frecuentes afectan el tracto gastrointestinal (dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náusea y diarrea; en su conjunto, el 10 %), SNC (cefaleas, *tinnitus* y mareo; 1-3 %) y piel (prurito y erupciones; 1-3 %). Los estudios de farmacovigilancia indican una incidencia acumulada de úlcera péptica, hemorragias o perforaciones inferior al 1 %, valor que se sitúa en el grupo de los AINE menos gastrolesivos. En cualquier caso, la nabumetona está contraindicada en pacientes con úlcera péptica activa o enfermedad hepática grave, y los pacientes hipersensibles al AAS pueden reaccionar de forma similar a la nabumetona. Aun cuando la existencia de disfunción renal o la edad avanzada no contraindica su uso, en estos casos debería utilizarse (como con otros AINE) la mínima dosis eficaz.

La nabumetona es un analgésico y antiinflamatorio tan eficaz como el AAS, el diclofenaco, el ibuprofeno, la indometazina, el naproxeno o el sulindaco en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedades reumáticas no articulares y lesiones agudas en tejidos blandos. La dosis más usual es de 1 g/día, en una sola toma por la noche, aunque ante exacerbaciones agudas o persistencia de síntomas pueden administrarse dosis adicionales de 500 mg-1 g.

2. Nimesulida

Es una sulfoanilida que posee actividad analgésica (similar al ibuprofeno y superior a la indometazina), antiinflamatoria (similar a la de la indometazina, diclofenaco, piroxicam o ibuprofeno) y antitérmica (superior a la indometazina, aspirina, ibuprofeno o paracetamol).

En virtud de su débil efecto inhibidor de la síntesis de PG se proponen, entre otros, los siguientes mecanismos adicionales para explicar su acción: reducción en la generación de aniones superóxido por los leucocitos polimorfonucleares; inhibición de la síntesis del PAF; prevención de la hiperalgesia causada por bradicinina y citocinas mediante la inhibición de la liberación del TNF-α; inhibición de la liberación de histamina por basófilos y mastocitos, y reducción de la degradación de la matriz del cartílago por inhibición de la síntesis de metaloproteasas y de la activación de neutrófilos, e inhibición de proteasas.

La nimesulida se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral (por vía rectal, su biodisponibilidad cae al 70 %). Se fija intensamente a las proteínas plasmáticas (99 %). Sufre intensa metabolización, principalmente a 4-hidroxi-nimesulida, eliminándose en su mayor parte con la orina (70 %) y heces (20 %). La semivida de eliminación oscila entre 1,5 y 5 horas.

Los efectos secundarios más frecuentes son, como con otros AINE, los de localización gastrointestinal (epigastralgia, pirosis, diarrea y vómitos en el 5-8 % de los pacientes), dermatológica (erupción cutánea y prurito, 0,2-0,6 %) y en el SNC (mareo, somnolencia y cefaleas, 0,4 %). La nimesulida es eficaz en el dolor, inflamación o fiebre. Parece que es especialmente útil en pacientes hipersensibles a la aspirina o a otros AINE y en pacientes asmáticos. Se administra por vía oral o rectal (100 y 200 mg 2 veces al día, respectivamente, en adultos). La dosis correspondiente en niños es de 5 mg/kg/día en 2 o 3 tomas, en forma de suspensión, gránulos o supositorios.

3. Derivados del ácido nicotínico

Los principales fármacos dentro de este grupo son la **clonixina** (el más utilizado, bajo la forma de clonixinato de lisina), la **isonixina,** el **ácido niflúmico** y su derivado el **morniflumato.** Es un grupo de fármacos con acciones analgésica, antiinflamatoria y antitérmica comparables a otros AINE. Aunque no se han descrito efectos adversos de relevancia, su uso puede asociarse a náuseas y manifestaciones neurológicas (cefaleas, somnolencia o mareo). Sus efectos gastrointestinales tienen menos importancia.

El clonixinato de lisina se emplea casi exclusivamente como analgésico en cuadros de dolor agudo leve o moderado (especialmente en conexión con lesiones inflamatorias no reumáticas producidas por traumatismos). En adultos, por vía oral se administra a dosis de 125-250 mg cada 4-6 horas, por vía IV-IM a dosis de 100-200 mg cada 6-8 horas y por vía rectal, en adultos, a la dosis de 200 mg/6-8 horas y, en niños, 100 mg/6-8 horas. La isonixina se administra por vía oral a dosis de 200-400 mg cada 6-8 horas. El ácido niflúmico se ha utilizado por vía oral (250 mg/8 horas) y tópica en el tratamiento de enfermedades reumáticas y puede causar cefaleas, molestias digestivas y signos de insuficiencia renal. Por último, el morniflumato, derivado de este último, goza de cierta popularidad en el medio pediátrico por su presentación en supositorios (40 mg/kg/día, para el tratamiento de procesos que cursen con dolor e inflamación). Se utilizan con frecuencia no desdeñable en nuestro país, pero infrecuentemente fuera de nuestras fronteras, lo cual explica la escasez de información científica contrastada. En cualquier caso, su utilización clínica debe seguir las mismas normas que la de cualquier AINE.

J. SELECCIÓN DE LOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS

Los AINE alivian o suprimen dolores de localización, naturaleza e intensidad muy diversas, tanto agudos como crónicos, y controlan o mejoran fenómenos inflamatorios de variada etiología, agudos y crónicos. La inmensa mayoría de las molestias y dolores que surgen en el curso de nuestra vida cotidiana son asequibles a estos fármacos: mialgias, artralgias, cefalalgias, neuralgias, dismenorreas, procesos inflamatorios agudos y crónicos (otitis, periodontitis, anexitis, artritis y artrosis de diverso tipo), y también el malestar que acompaña frecuentemente a los procesos víricos o bacterianos. La disponibilidad de formas solubles para uso parenteral permite alcanzar concentraciones elevadas, útiles en dolores de moderada intensidad, como los postoperatorios, algunos cólicos y ciertas crisis de jaqueca. En general debe recordarse que es más fácil controlar un dolor en sus fases iniciales que cuando está fuertemente establecido.

El elevado número de fármacos existente, con propiedades farmacológicas e indicaciones similares, puede dificultar una correcta selección que, en cualquier caso, debe basarse en criterios como la eficacia clínica comprobada, la tolerabilidad por parte del paciente y el precio; el problema puede ser especialmente complejo cuando la administración deba mantenerse de forma prolongada, como ocurre en el caso de las afecciones para las que se prescribe la mayor parte de los AINE: las de localización articular. Debe recordarse que la selección de un AINE en el tratamiento de las enfermedades reumáticas es, en gran medida, empírico. Existe gran variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco concreto, de tal forma que el proceso de ensayo-error no es extraño en este campo. Puede suceder que, en uso crónico, un pa-

ciente desarrolle cierta resistencia a un compuesto y comience a responder a otro, o que de pronto aparezcan signos de intolerancia a uno de ellos y no a otro (incluso, dentro de un mismo grupo farmacológico).

Asimismo, aun compartiendo las acciones farmacológicas que los definen como grupo, cada uno de los diferentes AINE se sitúa en un lugar definido del espectro, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la toxicidad. En un extremo se encuentra el paracetamol, eficaz en dolores moderados y relativamente inocuo a las dosis recomendadas, pero carente de actividad antiinflamatoria; en el otro se encuentran el AAS a dosis elevadas, la fenilbutazona o la indometazina, con intensa actividad antiálgica y antiinflamatoria, pero responsables de frecuentes intolerancias, unas muy molestas y otras muy graves. Si el dolor es el síntoma dominante, bastará un simple analgésico, como el paracetamol, o incluso un analgésico no AINE, como la codeína, pero en las afecciones articulares, como la artritis reumatoidea, en las que el componente inflamatorio desempeña un papel predominante, se necesita un fármaco intensamente antiinflamatorio. La dosificación debe ajustarse al curso del proceso y dirigirse a evitar o minimizar las posibles reacciones adversas. Con frecuencia, el propio paciente indica sus preferencias por un determinado producto, lo cual constituye una expresión, en general válida, de la relación eficacia/tolerabilidad. Al ser éste un campo en continua evolución, debe estarse especialmente atento a las nuevas tendencias y a la introducción de auténticas novedades terapéuticas. En este sentido y aunque por el momento disponemos de escasa experiencia, los resultados obtenidos con los nuevos fármacos parcialmente *selectivos* anti-COX-2 son esperanzadores. Debe tenerse en cuenta que, a veces, el uso de un fármaco determinado para una indicación concreta no está fundado en evidencias científicas sino, más bien, responde a modas pasajeras o a intereses comerciales.

La selección de un AINE obviamente está influida por las características del paciente o la concurrencia de un determinado proceso fisiológico o patológico: niño, embarazada, anciano, hepatópata, nefrópata, etc. Como en cualquier caso, pero en éstos especialmente, debe valorarse cuidadosamente la relación eficacia/riesgo. La selección de un AINE para uso pediátrico está considerablemente restringida y sólo deberían utilizarse aquéllos cuya eficacia y seguridad hayan sido establecidas en este segmento de la población. En general, no se recomienda el uso de AINE en embarazadas, aunque, si es inevitable, las dosis bajas de AAS tal vez sean la opción más segura, siempre que se retire el tratamiento al menos 7-10 días antes del parto. La selección y el uso correcto de los AINE en las otras situaciones mencionadas anteriormente están ligados inevitablemente a un correcto conocimiento de sus acciones farmacológicas y, en muchos casos, de su farmacocinética. En este sentido es más recomendable conocer en profundidad unos pocos fármacos que poseer un conocimiento superficial de la totalidad.

II. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA

Bajo esta denominación se agrupa una serie de fármacos que, a diferencia de los AINE, cuya acción es eminentemente sintomática (alivio del dolor y reducción de la expresión inflamatoria), son potencialmente capaces de influir sobre la evolución de las enfermedades reumáticas. El ejemplo más característico es el de la *artritis reumatoidea,* enfermedad autoinmunológica de etiología desconocida, sin cura ni forma de prevención, que se caracteriza por una sinovitis erosiva simétrica, en la cual el tejido conjuntivo *(pannus)* prolifera, invade y erosiona el cartílago y el hueso de las articulaciones (v. I, A, 3.3) y, a veces, por una afectación multisistémica. En la mayoría de los pacientes la enfermedad sigue un curso crónico fluctuante que, si no se trata, conduce a una progresiva destrucción, deformidad e incapacidad de las articulaciones afectadas. La enfermedad cursa con cifras elevadas de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C-reactiva y factor reumatoideo; hay inmunocomplejos circulando en el plasma que están presentes, asimismo, en el líquido sinovial. Las articulaciones resultan progresivamente lesionadas, con limitación de su movilidad, que puede llegar a su confinamiento completo. Aunque el curso evolutivo es muy variable de un individuo a otro, existen formas muy agresivas y, en su conjunto, la mortalidad está aumentada.

Son aspectos esenciales del tratamiento óptimo de la enfermedad: *a)* el diagnóstico diferencial precoz; *b)* el tratamiento inicial con AINE; *c)* el uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad; *d)* el uso posible de glucocorticoides, a dosis bajas por vía oral, o en inyección intraarticular; *e)* la evaluación sistemática y periódica de la adecuación del tratamiento (p. ej., monitorización radiológica, humoral y funcional de la progresión de la enfermedad y de la toxicidad asociada al tratamiento), y *f)* las intervenciones de educación y rehabilitación del paciente.

El tratamiento farmacológico contempla la utilización de fármacos pertenecientes a los siguientes grupos:

a) AINE. Considerados clásicamente agentes de aplicación primaria, su utilidad es fundamentalmente sintomática: alivian el dolor y reducen la inflamación, pero no alteran el curso de la enfermedad ni previenen la destrucción de las articulaciones. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a la eficacia, basándose su elección en otros factores: régimen de dosificación, tolerancia, costo, existencia de fármacos y otras enfermedades, edad y preferencias del paciente. En función de las dosis utilizadas y el uso prolongado, son de aplicación las medidas para minimizar la toxicidad gastrointestinal de estos fármacos. Su farmacología se ha considerado anteriormente.

b) Fármacos modificadores del curso de la enfermedad. Comparten la capacidad potencial de reducir o pre-

venir la lesión de las articulaciones, al menos por un período de tiempo, preservando su integridad y funcionalidad. En virtud de un concepto poco preciso y en constante revisión de las diferencias en eficacia y toxicidad, se dividen en dos grupos:

α) Productos de aplicación secundaria: sales de oro, D-penicilamina, cloroquina e hidroxicloroquina y sulfasalazina.

β) Productos de aplicación terciaria: agentes citotóxicos (metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida) e inmunodepresores (ciclosporina).

Actualmente se acepta que todos los pacientes cuya artritis reumatoidea permanezca en fase activa, a pesar de un tratamiento adecuado con AINE, son candidatos a ser tratados con fármacos modificadores del curso de la enfermedad; según las circunstancias puede darse preferencia a los de aplicación terciaria sobre los de secundaria.

c) Glucocorticoides. En dosis bajas por vía oral (≤ 10 mg/día de prednisolona o su equivalente) o en inyección local, en las articulaciones más sintomáticas, son muy eficaces para la remisión de síntomas en pacientes con artritis reumatoidea activa y para reforzar su adhesión al tratamiento farmacológico y al programa de rehabilitación. Obviamente, su uso sistémico está limitado por la aparición de efectos adversos relacionados con la dosis, potencia y duración del tratamiento. En manos expertas, la inyección articular y periarticular de glucocorticoides es segura y efectiva, aunque debe descartarse previamente la existencia de infección y distanciar las sucesivas aplicaciones a una misma articulación al menos 3 meses. Su farmacología se expone en el capítulo 52.

A. FÁRMACOS DE APLICACIÓN SECUNDARIA

1. Sales de oro

Son compuestos orgánicos en los que el oro está unido a un átomo de azufre (grupo aurotio) (fig. 22-3). Son de dos tipos:

a) Uso *parenteral* (hidrosolubles): **aurotiomalato sódico** y **aurotioglucosa.**

b) Uso *oral* (liposoluble): **auranofina,** molécula compleja en la que el oro monovalente está unido al radical S-trietilfosfino y a un glucopiranósido.

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Las sales de oro carecen de acción analgésica y antiinflamatoria directa aunque, en la artritis reumatoidea, tras un período de latencia variable entre 3 y 9 meses, mejoran la síntomatología clínica, radiológica y humoral: disminuyen el dolor y la inflamación articular, la rigidez matutina, aumentan la fuerza prensil de la mano, disminuyen la velocidad de sedimentación, el título de proteína C-reactiva y el factor reumatoideo y mejoran el estado general. Aun cuando no esté universalmente admitido, se propone una acción frenadora de la erosión ósea articular objetivable radiológicamente, en ocasiones por la cicatrización de las lesiones erosivas.

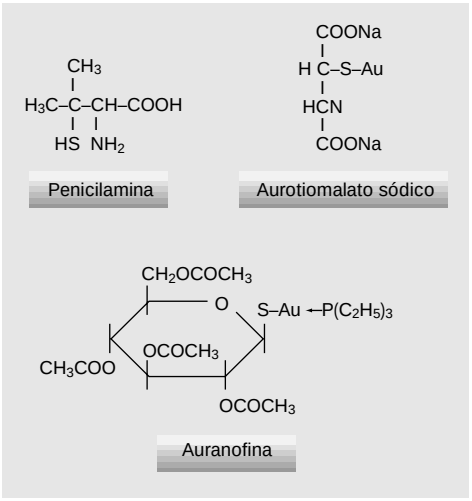


Fig. 22-3. Estructura química de fármacos antirreumáticos.

El mecanismo de acción de las sales de oro es esencialmente desconocido aunque se han descrito diversas acciones, especialmente sobre los monocitos y neutrófilos que podrían explicar su efecto terapéutico principal. Inhiben la fagocitosis, agregación y generación de superóxido de los polimorfonucleares. En biopsias sinoviales se ha constatado una disminución en el número de monocitos. Afectan la proliferación de células endoteliales y la expresión de ciertas moléculas de adhesión endotelial (p. ej., selectina E), lo cual reduciría el tráfico leucocitario hacia las áreas de inflamación. No puede descartarse un efecto significativo sobre linfocitos B, dado que reducen los niveles séricos de inmunoglobulinas, inmunocomplejos y factor reumatoideo. Sin embargo, el efecto sobre linfocitos T es poco claro y parece más relacionado con la producción de ciertas reacciones adversas (p. ej., erupción cutánea) que con su efecto terapéutico. Estas acciones pueden estar relacionadas con la elevada afinidad del átomo de oro por el azufre que contienen los grupos sulfhidrilo, importantes en la actividad funcional de diversos sistemas enzimáticos, aunque otros inhibidores de grupos sulfhidrilo no comparten las acciones terapéuticas de las sales de oro. Por último, en cultivos celulares de *pannus* obtenido de enfermos, las sales de oro penetran en los sinoviocitos, alcanzando concentraciones superiores a las del líquido sinovial; localmente inhiben la proliferación de células sinoviales, reduciendo su capacidad de sintetizar colágeno propio del tejido de granulación (tipo III) y aumentando a su vez el colágeno de tipo cicatrizal (tipo I).

1.2. Características farmacocinéticas

Los preparados hidrosolubles, administrados por vía IM, alcanzan la $C_{máx}$ entre 2 y 6 horas; tienen una fase de distribución rápida de 2 días y otra lenta muy prolongada. Se unen a proteínas en proporción elevada (inicialmente, hasta el 95 % a la albúmina plasmática). En administración semanal, la concentración estable al menos tarda 6 semanas en alcanzarse. La vida media de eliminación corporal varía con la progresión del tratamiento desde los 14-40 días, en la tercera semana, hasta más de 168 días a la undécima. La concentración en el líquido sinovial alcanza el 50 % de la plasmática, pero se acumula intensamente en los sinoviocitos. La excreción del oro administrado por esta vía es en el 60-90 % renal y en el resto fecal.

El preparado oral auranofina se absorbe hasta el 25 %, con una $t_{máx}$ de 1,2-2 horas; la semivida de eliminación plasmática es de 11-31 días y la de eliminación corporal de 80 días. Las concentraciones estables en plasma, proporcionales a las dosis administradas, se alcanzan tras 2-3 meses de tratamiento, siendo considerablemente menores que las obtenidas tras tratamiento parenteral. La auranofina se elimina predominantemente por las heces (85 %) y por la orina.

Las sales de oro atraviesan la placenta; la lactancia abre una nueva vía de eliminación que puede representar hasta el 20 % de la dosis materna.

1.3. Reacciones adversas

Los efectos tóxicos más graves —hematológicos, renales y pulmonares— son raros (1-3 %). Por *vía oral* son más frecuentes (42,5 %) las reacciones adversas que afectan el aparato digestivo (p. ej., diarreas asociadas, a menudo, con calambres abdominales), seguidas por las erupciones dérmicas (hasta el 25 %), prurito, ulceraciones bucales y corneales, y queratitis. Por *vía parenteral* son más frecuentes las erupciones dérmicas (39 %), muchas veces con prurito, seguidas de las demás lesiones. Las reacciones adversas pueden ocurrir durante el tratamiento o muchos meses después de suspenderlo. Aparentemente, su incidencia no guarda relación con los niveles plasmáticos de oro, sino con el contenido corporal total acumulado.

Los principales efectos tóxicos hematológicos incluyen: trombocitopenia (1-3 %), leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica (< 1 %), que puede aparecer súbitamente y al parecer es idiosincrásica. Su aparición exige la inmediata supresión del tratamiento, la quelación del oro con dimercaprol (3 mg/kg IM, cada 4 horas durante 2 días, cada 6 horas el tercer día y cada 12 horas durante 7 días) o D-penicilamina (1,5 g/día, oral en varias dosis) y el adecuado tratamiento de apoyo. La función renal puede verse afectada, observándose una proteinuria moderada y transitoria en más del 50 % de los pacientes. Sin embargo, debe vigilarse la aparición de la lesión renal más común, la nefropatía membranosa, dado que es normalmente reversible con el cese del tratamiento. En este sentido, una excreción proteica que supere los 500 mg/24 horas obliga a considerar tal decisión. Las lesiones dérmicas varían desde una simple erupción maculopapular o eccematosa hasta la dermatitis exfoliativa grave. Puede ser necesario suspender temporalmente el tratamiento y si la reacción no es grave, reinstaurarlo. Otras reacciones poco comunes son: neumonitis (infiltración pulmonar intersticial), hepatitis y neuropatía periférica. En las primeras semanas de tratamiento con preparados parenterales puede aparecer un síndrome postinyección, con fiebre y exacerbación aparente de la artralgia, o crisis vasomotoras (especialmente con aurotiomalato), que, en principio, no requieren la suspensión del tratamiento.

En conjunto, el uso del preparado oral se asocia con menor frecuencia de reacciones graves, especialmente renales y hematológicas, aunque puede ser menos efectivo en el control de la enfermedad, quizá debido a los menores niveles plasmáticos alcanzados.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación es el tratamiento de la *artritis reumatoidea*, cuando la sintomatología no cede a niveles aceptables con los AINE o la enfermedad progresa con un título de factor reumatoideo alto, erosión articular progresiva, etc. Su eficacia puede alcanzar el 75 % de los casos. Aunque existen diversas pautas, por *vía parenteral* puede empezarse con dosis semanales de 10, 15, 25 y 50 mg, siguiendo con dosis semanales de 50 mg hasta un máximo acumulado de 1 g. Cuando es eficaz, la mejoría es patente a partir de los 3-6 meses, distanciándose a partir de aquel momento la inyección hasta administrar una sola dosis de 50 mg al mes. Es indispensable educar a los pacientes para que comuniquen rápidamente la aparición de erupciones cutáneas, mucositis, hematuria o hemorragias. Es conveniente monitorizar la proteinuria, trombocitopenia y neutropenia antes de cada inyección semanal. Por *vía oral*, se recomiendan 3 mg, 1 o 2 veces al día. Aun cuando puede ser más conveniente la administración oral que parenteral, su eficacia es menor y la mejoría más diferida.

Las sales de oro no son, en cualquier caso, curativas (al suspender el tratamiento, la enfermedad vuelve a progresar), es raro que un paciente mantenga el tratamiento 4-5 años (bien por sus efectos tóxicos o por la pérdida de eficacia) y su uso como fármacos de segunda línea tiende a disminuir en favor de alternativas más seguras, menos costosas y/o convenientes (p. ej., hidroxicloroquina, sulfasalazina), especialmente en pacientes con grados moderados de la enfermedad.

Otras indicaciones son la *artritis psoriásica* y la *artritis reumatoidea juvenil.*

Están contraindicadas en pacientes con nefropatías, hepatopatías, antecedentes de discrasias sanguíneas, en ancianos y durante el embarazo.

2. Penicilamina

La penicilamina (β,β-dimetilcisteína; fig. 22-3) es un tiol aislado inicialmente como producto de la hidrólisis de la penicilina. En clínica se usa la forma dextro (menos tóxica que la levo).

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El rápido descubrimiento de su actividad quelante del cobre, cinc, mercurio y plomo condujo a su utilización en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular por exceso de cobre) y en la intoxicación por metales pesados (v. cap. 60). Su eficacia en pacientes con artritis reumatoidea es similar a la de las sales de oro. Como éstas, carece de propiedades antiinflamatorias y analgésicas directas e inmediatas, pero tras un período igualmente prolongado (3-6 meses) puede modificar la evolución patológica de la artropatía y de las lesiones extraarticulares, así como la evolución clínica: reducción de la velocidad de sedimentación y título de factor reumatoideo, disminución del dolor articular y de la duración e intensidad de la rigidez matutina, aumento de la fuerza de prensión y movilidad articular.

Aunque el mecanismo de su acción en la artritis reumatoidea no está aclarado, parece que depende de la inhibición de ciertos mecanismos inmunitarios por el grupo tiol contenido en su molécula y la generación de peróxidos. El grupo tiol puede reducir los disulfuros por el intercambio tiol-sulfuro y de esta forma altera la función de receptores de membrana que se encuentran en muchas células inmunocompetentes como linfocitos T, monocitos y *natural killers*. Además, se ha propuesto que los peróxidos generados por la oxidación de la D-penicilamina pueden afectar la función de linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos. Por último, parece que interfiere con la maduración del colágeno recientemente sintetizado en un estadio tardío del ensamblaje.

La aparición de algunas enfermedades autoinmunológicas durante el tratamiento con D-penicilamina (p. ej., miastenia grave o lupus eritematoso sistémico) al parecer se debe al desarrollo de linfocitos T específicos frente a un determinante antigénico D-penicilamina-proteína.

En la *cistinuria*, la D-penicilamina eliminada en la orina se combina con la cisteína, poco soluble, a través de una reacción de intercambio tiol-disulfuro dando lugar a un disulfuro mixto penicilamina-cisteína que es unas 50 veces más soluble que la cisteína.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad: 40-70 %; $t_{máx}$ unas 2 horas), aunque los alimentos, antiácidos y el hierro reducen su absorción. Se fija a proteínas plasmáticas (80 %), principalmente a la albúmina. Sufre metabolismo hepático intenso (responsable de la mayor parte de su degradación). Se elimina rápidamente por la orina (40-45 % en 24 horas) y en las heces (50 %), aunque sólo se excreta como fármaco libre el 1-25 %. Su semivida de eliminación es, como promedio, de unas 2 horas.

2.3. Reacciones adversas

El uso de la D-penicilamina se acompaña de una incidencia elevada de reacciones adversas (hasta el 50 %), algunas de las cuales son potencialmente fatales, lo cual obliga a una supervisión médica continua. Son más frecuentes en el tratamiento de la artritis reumatoidea que, con dosis incluso mayores, en la enfermedad de Wilson o la cistinuria, y especialmente en ancianos.

Las reacciones adversas por hipersensibilidad consisten en: prurito generalizado, erupción cutánea precoz o tardía (5-50 %), síndrome de tipo lupus (2 %), reacciones de tipo pénfigo, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa, polimiositis (a veces, fatal), síndrome de Goodpasture, alveolitis alérgica y miastenia grave (rara). Las reacciones adversas en el aparato gastrointestinal son variadas: anorexia, dolor epigástrico, náusea o diarrea ocasional (17 %), pérdida transitoria del sabor para alimentos dulces y salados (12 %), estomatitis (10 %), reactivación de la úlcera péptica, disfunciones hepáticas, etc. Una reacción renal potencialmente seria es la proteinuria (6 %) o hematuria, que obliga a la suspensión del tratamiento si la proteinuria supera los 2 g/día (aunque tras la suspensión puede persistir 1-2 años) o progresa y se convierte en un síndrome nefrótico como consecuencia de una glomerulopatía membranosa por inmunocomplejos. Menos frecuentes (aunque potencialmente fatales) son las reacciones hematológicas: depresión de la médula ósea, leucopenia (2 %), trombocitopenia (4 %), etc. Reacciones adversas con origen en el SNC son el *tinnitus* y la neuritis óptica (relacionada con un déficit de piridoxina). Las mujeres pueden presentar hiperplasia mamaria.

Dado su potencial de producir efectos hematológicos (depresión de la médula ósea) y renales (síndrome nefrótico) graves, se recomienda un análisis sanguíneo (hematócrito, hemoglobina, recuento diferencial de células blancas y recuento plaquetario) cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, así como un análisis de la proteinuria cada 4-12 semanas. Su uso está contraindicado en pacientes con historia de insuficiencia renal y durante el embarazo. En función de su potencial para producir efectos secundarios graves debería reservarse su uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea para aquellos casos que no responden a terapéuticas menos agresivas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En la *artritis reumatoidea*, su indicación es similar a la de las sales de oro. Presenta igualmente un período de latencia largo, de unos 3-6 meses. La terapia se inicia con dosis de 125-150 mg, una vez al día con el estómago vacío, durante el primer mes. Posteriormente, a intervalos de 3 meses, se incrementa paulatinamente (en dosis de 125-250 mg/día) hasta alcanzar los 600-750 mg/día. Muchos pacientes responden a partir de 300 mg/día. Si se observa remisión, debe mantenerse la dosis; en caso contrario (¡en ausencia de toxicidad!), algunos pacientes han requerido incrementos ulteriores hasta alcanzar 1-1,5 g/día. Si a este nivel no se observa remisión durante 3-4 meses, se asume que el paciente no responde y se suspende el tratamiento. En algunos pacientes, tras un control correcto de la enfermedad, pueden producirse exacerbaciones autolimitadas que se controlan añadiendo un AINE al tratamiento. Aunque la duración de la terapia es objeto de debate, un paciente en remisión durante más de 6 meses es candidato a la retirada gradual del tratamiento (siguiendo la misma pauta que en su instauración).

Puede ser útil en el tratamiento de la *poliartritis crónica juvenil*, no así en la esclerodermia, en las artropatías asociadas a HLA-B27 o en la esclerosis sistémica. Para la *enfermedad de Wilson* y la *cistinuria*, véase el capítulo 60.

3. Cloroquina e hidroxicloroquina

Son fármacos específicamente antimaláricos (cap. 73), derivados 4-aminoquinolínicos, introducidos en la terapéutica de la artritis reumatoidea en adultos y del lupus eritematoso después que se comprobara en estas enfermedades la utilidad de la mepacrina, otro antimalárico más tóxico.

Su eficacia en la artritis reumatoidea puede apreciarse con una latencia de 4-12 semanas; disminuye la velocidad de sedimentación y el factor reumatoideo, mejora la fuerza prensil de la mano, pero no parece que retrase el avance de las lesiones erosivas del hueso. Su mecanismo de acción preciso no es claro, aunque poseen propiedades inmunomoduladoras importantes, en particular inhibiendo la presentación del antígeno y el ulterior desarrollo de la respuesta inmunológica humoral. Se acumulan ávidamente en el entorno ácido vesicular (lisosomas y aparato de Golgi), donde afecta el pH de las organelas inhibiendo la acción de determinadas enzimas (proteasas ácidas, catepsina B y fosfolipasa A_2). Inhiben la proliferación linfocitaria provocada por mitógenos, disminuyen la quimiotaxis leucocitaria y estabilizan las membranas lisosómicas. Mediante la inhibición de la fosfolipasa A_2 puede reducir la síntesis de eicosanoides y PAF. Por último, es posible que, como en los microorganismos, interfieran en la síntesis de ADN.

Se absorben bien por vía oral, distribuyéndose extensamente en los tejidos (V_D 100-1.000 l/kg). Se eliminan por la orina, en su mayor parte sin metabolizar (70 %). Su semivida de eliminación (compleja y en tres fases) durante el tratamiento crónico es de 6-7 días. Se concentran especialmente en hígado, bazo, pulmón, riñón y SNC, de donde salen muy lentamente tras la suspensión del tratamiento.

Comparada con otros fármacos modificadores del curso de la enfermedad, la hidroxicloroquina es la menos tóxica y la que menor coste acarrea en su monitorización, siendo bien tolerada a dosis de 200-400 mg/día durante muchos años. Sin embargo, puede originar desde una infiltración corneal, reversible al suspender el tratamiento, hasta una retinopatía, que puede hacerse irreversible y provocar ceguera. Esto obliga a una exploración ocular previa, a un examen oftalmológico sistemático (cambios visuales, fondo de ojo y centro del campo visual) cada 6 meses de tratamiento y a advertir al paciente de que comunique cualquier síntoma visual (intolerancia a la luz, dificultad para ver los objetos enteros, disminución en la visión nocturna o pérdida de la visión periférica), que aconsejaría la interrupción inmediata del tratamiento. El mayor factor de riesgo para la toxicidad retiniana lo constituye la combinación de una dosis acumulativa superior a 800 g y una edad también por encima de los 70 años.

También pueden aparecer reacciones dérmicas de gravedad diversa (erupciones, prurito, alopecia y blanqueamiento del cabello), hematológicas (discrasias sanguíneas y hemólisis en individuos deficientes en G-6-PD), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales) y neuromusculares (debilidad muscular y ausencia o disminución de reflejos tendinosos profundos).

Su uso está contraindicado en pacientes con psoriasis, alcohólicos, si existe enfermedad hepática, deficiencia de G-6-PD y durante el embarazo.

En la *artritis reumatoidea*, en *adultos*, se emplea inicialmente una dosis única de 400-600 mg/día de hidroxicloroquina, tomada con una comida o un vaso de leche. Cuando se obtiene una buena respuesta (normalmente 4-12 semanas), se reduce la dosis el 50 % y se continúa con una dosis de mantenimiento de 200-400 mg/día. La obtención de los efectos máximos puede diferirse varios meses, aunque si no ocurre una mejoría objetiva (p. ej., reducción de la inflamación articular o aumento de la movilidad) a los 6 meses debería suspenderse el tratamiento. La dosis inicial correspondiente para la cloroquina, algo más potente que la hidroxicloroquina pero con mayor toxicidad retiniana, es de 250 mg/día.

Los *niños* son especialmente sensibles a las 4-aminoquinolinas y la experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoidea o el lupus eritematoso es limitada. En aquellos casos en que se considere necesaria su utilización se ha recomendado una dosis diaria de hidroxicloroquina de 3-5 mg/kg/día, sin exceder los 7 mg/kg/día.

En el *lupus eritematoso,* en adultos, se recomienda una dosis inicial de hidroxicloroquina de 400 mg, 1 o 2 veces al día, seguida durante un tratamiento prolongado por dosis de 200-400 mg/día.

4. Sulfasalazina

Es un fármaco resultante de la combinación covalente de un salicilato, el ácido 5-aminosalicílico, y una sulfamida, la sulfapiridina.

La sulfasalazina tiene un papel definido en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 45) y aunque su utilización en el tratamiento de la artritis reumatoidea ha sufrido altibajos, en función de su seguridad, conveniencia y coste, actualmente es frecuentemente elegida para el tratamiento inicial de formas moderadas de la enfermedad. Así como la actividad en la colitis ulcerosa parece que reside en el derivado salicílico, en la artritis reumatoidea la combinación de éste con la sulfapiridina es más activa que cualquiera de ellas por separado. Aún se debate si en la artritis reumatoidea es más importante el efecto antibacteriano de la sulfapiridina (p. ej., evidenciable sobre cultivos de *Clostridium perfringens*), que el inmunomodulador (p. ej., inhibición de la proliferación de linfocitos B e hipogammaglobulinemia).

La sulfasalazina posee actividad inmunodepresora y antiinflamatoria. Reduce los síntomas clínicos de la artritis reumatoidea y disminuye la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva.

Sus características farmacocinéticas y reacciones adversas son estudiadas en el capítulo 45.

En la *artritis reumatoidea* conviene iniciar la administración con dosis de 0,5 g/día e ir incrementándolas paulatinamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2-3 g/día, en 2 o 3 tomas. Los efectos terapéuticos, así como la necesidad de un cambio en el tratamiento, deberían ser aparentes en 1-2 meses.

Para su uso en enfermedades inflamatorias intestinales consúltese el capítulo 45.

B. FÁRMACOS DE APLICACIÓN TERCIARIA

El uso de estos fármacos en la artritis reumatoidea ha sido considerado como un tercer escalón terapéutico. Actualmente, este concepto se encuentra en revisión, de forma que la evolución clínica del paciente puede aconsejar el inicio del tratamiento con fármacos de aplicación terciaria e, incluso, con terapias de combinación entre ellos. Dada la profunda implicación del sistema inmunológico en las enfermedades reumáticas, determinados fármacos citotóxicos e inmunodepresores pueden ser útiles por su capacidad de alterar la proliferación de las células más directamente responsables, macrófagos y linfocitos, y su síntesis proteica. Los más utilizados son el metotrexato, la azatioprina, la ciclofosfamida y la ciclosporina, cuya farmacología se expone extensamente en los capítulos 23, 61 y 62.

En función de su toxicidad se reservan para el tratamiento de formas particularmente graves y, en la artritis reumatoidea, para situaciones más agresivas que no responden a los fármacos anteriormente descritos. En cualquier caso, existe actualmente la tendencia a emplear alguno de estos fármacos más tempranamente, especialmente el metotrexato, con la esperanza de frenar o retrasar la evolución de las formas más agresivas.

1. Metotrexato

Es un antagonista del ácido fólico utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, cuyo uso en la artritis reumatoidea ha sufrido profundos vaivenes. Muchos reumatólogos lo seleccionan, dentro de los fármacos modificadores de la enfermedad, para el tratamiento inicial de aquellos pacientes con enfermedad grave, evidenciable por la existencia de un factor reumatoideo positivo, erosiones o manifestaciones extraarticulares. Es un fármaco que produce un beneficio muy predecible y más del 50 % de los pacientes continúan el tratamiento a los 3 años.

Su mecanismo de acción es desconocido, independiente de su efecto antiproliferativo, aunque parece relacionado con la disminución de los niveles séricos de citocinas y de sus receptores, así como con su efecto inhibidor de la migración leucocitaria por liberación de adenosina desde neutrófilos, fibroblastos y células endoteliales. En la artritis reumatoidea, el metotrexato mejora rápida (3-6 semanas) y claramente los síntomas inflamatorios, aunque no existen pruebas de que provoque una remisión de la enfermedad ni afecte las erosiones óseas y otros cambios radiológicos.

Sus desventajas residen en la toxicidad crónica pulmonar (neumonitis: 2-6 %), hepática (fibrosis y cirrosis, raras), mielodepresión (poco común) y oncogenicidad potencial. Asimismo, su coste es elevado y la prevención de sus efectos tóxicos exige frecuentes controles analíticos. Algunos efectos tóxicos debidos a la depleción de folatos a menudo son tratados o prevenidos con la administración de **ácido fólico** (1 mg/día o 7 mg en una sola dosis semanal).

En la *artritis reumatoidea*, se recomienda comenzar con una única dosis oral de 7,5 mg/semana o 3 dosis de 2,5 mg, a intervalos de 12 horas al comienzo de la semana. Posteriormente puede ajustarse gradualmente la dosis hasta una respuesta óptima, sin exceder los 20 mg por semana. La respuesta terapéutica comienza, normalmente, a las 3-6 semanas, y puede consolidarse y aumentar durante otras 12 semanas. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero algunas series indican que la mejoría inicial se mantiene al menos 2 años con terapia continuada. La supresión del tratamiento conlleva, normalmente, el empeoramiento de la artritis en 3-6 semanas.

En la *polimiositis* y en la *dermatomiositis*, su eficacia es parcial; han de emplearse dosis elevadas, de 1 mg/kg/día por vía IV, aumentando entonces su toxicidad.

2. Azatioprina

Es un fármaco inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina.

En la artritis reumatoidea actúa principalmente inhibiendo la función de los linfocitos B y *natural killers.* La dosis máxima que debe utilizarse es de 2,5 mg/kg/día, en 2-3 tomas. Puede producir depresión de médula ósea, aumentar el riesgo de infecciones, incluso de herpes simple y ulceraciones orales, sin olvidar el riesgo de carcinogénesis y teratogénesis. Es más tóxica (principalmente, náuseas y leucopenia), aunque igualmente eficaz, que las sales de oro y la hidroxicloroquina, pero menos tóxica que la D-penicilamina. Puede estar indicada en la artritis reumatoidea de comienzo tardío en el anciano y en pacientes que no responden al metotrexato o las sales de oro.

3. Ciclosporina

Es un fármaco inmunodepresor que, entre otros efectos, inhibe específicamente los estadios iniciales de la activación y proliferación de determinadas subpoblaciones de linfocitos T y la producción de citocinas (cap. 23).

La ciclosporina se une a proteínas intracelulares específicas, las ciclofilinas, formando un complejo que se une a la calcineurina, bloqueando su actividad fosfatásica. Durante la activación de los linfocitos T, esta actividad es crítica para permitir la translocación de la subunidad citoplásmica del factor nuclear de las células T activadas («NF-AT») al núcleo. El NF-AT estimula la transcripción y producción de ARNm para la IL-2 que, a su vez, es vital en la coordinación de la respuesta inmunológica. Los resultados de un número limitado de ensayos clínicos demuestran su eficacia en la artritis reumatoidea, mejorando la movilidad articular y fuerza prensil. Los niveles de proteína C-reactiva reflejan la mejoría clínica, sin observarse cambios en la velocidad de sedimentación o el factor reumatoideo. Debido a su toxicidad, especialmente renal, su uso actualmente queda limitado a aquellos pacientes en los cuales han fallado otros fármacos de segunda o tercera línea. A fin de minimizar sus efectos tóxicos renales, las últimas recomendaciones acerca del uso de la ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoidea ponen énfasis en la utilización de dosis bajas (2,5-3,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 5 mg/kg/día), exclusión de aquellos pacientes con mayor riesgo de nefrotoxicidad (ancianos, hipertensos y nefrópatas) y seguimiento regular de la función renal.

4. Ciclofosfamida

Es un poderoso agente alquilante e inmunodepresor, ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer y la vasculitis. Su metabolito, aldofosfamida es aún más activo, eliminándose ambos por la orina de forma activa. Como inmunodepresor, su más importante acción terapéutica es la reducción de los niveles circulantes de autoanticuerpos e inmunocomplejos, derivada de su acción inhibidora sobre linfocitos B.

Aunque estudios de larga duración han demostrado su eficacia sobre la progresión radiológica de la artritis reumatoidea, su elevada toxicidad (depresión de médula ósea, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar intersticial, toxicidad hepática, esterilidad y carcinogénesis) restringe su utilización a pacientes con artritis reumatoidea grave complicada con vasculitis necrosante. También se ha demostrado su eficacia en la granulomatosis de Wegener y en la enfermedad renal del lupus eritematoso. La dosis recomendada es de 2,5-5 mg/kg/día, por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

Abramson SR, Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9.

Allen KN: Aspirin-now we can see it. *Nature* 1995; 1: 882-883.

American College of Rheumatology ad hoc committe on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722 y 723-731.

Balfour JA, Buckley MM-T. Etodolac: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1991; 42: 274-299.

Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeverbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1994; 47: 25-50.

Bjorkman DJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996; 101(supl 1A): 25S-32S.

Brenner BE, Simon RR. Management of salicylate intoxication. *Drugs* 1982; 24: 335-340.

Brouwers JRBJ, de Smet PAGM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 462-485.

Calvo-Alen J, De Cos MA, Rodriguez-Valverde V, Escallada R, Florez J, Arias M. Subclinical renal toxicity in rheumatic patients receiving longterm treatment with non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1994; 21: 1742-1747.

Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52(supl 5): 13-23.

Choy E, Kingsley G. How do second-line agents work? *Br Med Bull* 1995; 51: 472-492.

Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 147-157.

Cronstein BN, Weissmann G. Targets for antiinflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 449-462.

Davis R, Brogden RN. Nimesulide: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 431-454.

Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile trough preferential inhibition of COX-2. *Br J Pharmacol* 1996; 35(supl 1): 4-12.

Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs* 1993; 45: 131-196.

Gloth III MF. Concerns with chronic analgesic therapy in elderly patients. *Am J Med* 1996; 101(supl 1A): 19S-24S.

Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 162-165.

Henry D, Lim LL-Y, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.

International agranulocytosis and aplasic anemia study: Risks of agranulocytosis and aplasic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986; 256: 1749-1757.

Klag MJ, Whelton PK, Perneger TV. Analgesics and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 236-241.

Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe, MM. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.

Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Annu Rheum Dis* 1996; 55: 211-213.

McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43.

McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 1991; 41: 533-547.

Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-11697.

Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 164-177.

Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996; 51: 424-430.

Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam non-steroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 107-120.

Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 1-15.

Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottersberge A, et al. Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. *Life Sci* 1995; 57: 83-89.

Prescott LF. Paracetamol overdosage: pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25: 290-314.

Richardson C, Emery P. Clinical use of cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50(supl 1): 26-36.

Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330: 1880-1886.

Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Fries JF. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Pharm Ther* 1994; 62: 175-191.

Stucki G, Johannesson M, Liang MH. Is misoprostol cost-effective in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in patients with chronic arthritis? *Arch Intern Med* 1994; 154: 2020-2025.

Thomas SH. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 91-120.

Todd PA, Clissold SP. Tenoxicam: An update of its phamacology and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1991; 41: 625-646.

Tugwell P. International Consensus Recomendations on cyclosporin use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50(supl 1): 48-56.

Veale DJ, Maple C. Cell adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Drugs & Aging* 1996; 9: 87-92.

23

Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores

M. A. de Cos y *J. Merino*

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Concepto de respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria comprende una serie de reacciones celulares cuya misión es defender la integridad del organismo frente a sustancias de diversos orígenes (antígenos), que pueden formar parte de otros organismos vivos o no. En ocasiones, esta reacción no es específica del antígeno que la provoca (respuesta innata o natural), pues no queda «memoria inmunológica». Sin embargo, en la mayoría de los casos la respuesta inmunitaria es específica de un determinado antígeno, gracias a la existencia de dos estructuras moleculares capaces de reconocer un antígeno concreto. Estas dos estructuras son la inmunoglobulina de superficie de los linfocitos B y el receptor antigénico de los linfocitos T (TCR). Valiéndose de ellas, los linfocitos T y B controlan su propia activación y la de otros elementos celulares que carecen de estructuras de reconocimiento del antígeno. Además, los linfocitos son capaces de guardar «memoria inmunológica», procurando una reacción más rápida e intensa ante un segundo contacto con el mismo antígeno.

Los genes que codifican las regiones variables de las inmunoglobulinas y del TCR se recombinan al azar durante la maduración de los linfocitos, originando una diversidad molecular de tal magnitud que permite el reconocimiento de cualquier antígeno imaginable. Dado que en este contexto se incluyen también los antígenos del propio organismo (autoantígenos), es necesario que el sistema inmunitario genere mecanismos de control que eviten la reacción contra estos autoantígenos. Además, el sistema inmunitario debe controlar en todo momento la intensidad y la duración de sus respuestas frente a los agentes extraños, minimizando la posible lesión de los tejidos que rodean el foco inflamatorio. De hecho, el sistema inmunitario consume la mayor parte de su energía en procurar estos mecanismos de control.

El fracaso de los mecanismos de la respuesta inmunitaria lleva consigo la producción de fenómenos autoinmunes y de reacciones alérgicas de diverso tipo y grado, haciendo necesaria la intervención terapéutica para deprimir, en la medida de lo posible, la activación de los elementos celulares del sistema inmunitario. Existe otra situación en que se precisa suprimir la respuesta inmunitaria: el trasplante de órganos o tejidos. Éstos son introducidos en el organismo para suplir la deficiencia de órganos propios, pero el sistema inmunitario los reconoce como extraños y procura eliminarlos. Estas situaciones clínicas han estimulado la producción de sustancias que supriman o, al menos, depriman la reacción inmunitaria: *fármacos inmunodepresores*.

Otras veces, por el contrario, el organismo carece de recursos inmunitarios en cantidad o en variedad suficientes para contrarrestar la penetración de agentes externos (virus, bacterias, etc.) o la generación de células tumorales en su propio organismo. En estos casos nos encontramos ante una inmunodeficiencia y precisaremos agentes que incrementen la respuesta inmunitaria: *fármacos inmunoestimulantes.*

2. Elementos celulares implicados en la respuesta inmunitaria

2.1. Células específicas del antígeno

a) Los *linfocitos T* son células altamente especializadas que se diferencian en el timo y que se distinguen del resto de células del organismo por poseer una estructura peculiar: el TCR. El TCR está compuesto por dos tipos de moléculas: dos cadenas polimórficas (α y β), que reconocen específicamente al antígeno unido a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y un complejo molecular no polimórfico (CD3), que transmite al interior del linfocito T la señal de reconocimiento del antígeno. Estrechamente asociada al TCR existe otra molécula, denominada correceptora, que permite distinguir dos subtipos de linfocitos T:

Linfocitos T-CD8$^+$ o citolíticos (Tctl), caracterizados por reconocer antígenos junto a moléculas MHC de clase I. Estas moléculas MHC, que poseen un sitio de unión específico para el correceptor CD8, presentan casi exclusivamente antígenos endógenos, producidos por la propia célula. Los linfocitos Tctl ocasionan la muerte de las células sobre las cuales reconocen el complejo antígeno-molécula MHC de clase I mediante secreción de factores citotóxicos solubles e interacciones con proteínas de membrana de la célula diana. Son esenciales en la eliminación de células infectadas por virus.

Linfocitos T-CD4$^+$, cooperadores o *helper* (Th), reconocen el antígeno junto a moléculas MHC de clase II, las cuales tienen un sitio de unión para el correceptor CD4 y pueden presentar antígenos exógenos. La característica funcional más relevante de los linfocitos Th es su gran capacidad para producir citocinas, las cuales potencian la activación de

la propia célula T y la del resto de células del sistema inmunitario. La célula T activada puede adquirir dos fenotipos funcionales distintos, los cuales no se distinguen por marcadores de superficie sino por el tipo de citocinas que secretan:

— *Linfocitos Th_1:* cuando el linfocito Th reconoce el antígeno sobre una célula de estirpe macrofágica, resulta en un subtipo de célula T, denominada Th_1, que produce interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral de tipo β (TNF-β), los cuales no son producidos por el otro subtipo de células Th. Esta diferenciación está favorecida por la interleucina 12 (IL-12) producida por los macrófagos. Las citocinas producidas por los linfocitos Th_1 tienen efectos citotóxicos, por lo que a la célula Th_1 se la considera una de las máximas responsables de la hipersensibilidad de tipo retardado *(células T-DTH).*

— *Linfocitos Th_2:* se producen cuando la célula T reconoce el antígeno sobre un linfocito B. Las citocinas características de las células Th_2 son IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Este patrón de citocinas perfila las células Th_2 como las principales responsables en el estímulo de las células B para la producción de anticuerpos. Estos subtipos funcionales son reversibles, pudiéndose modificar el fenotipo funcional de una célula Th si cambian sus condiciones de estimulación.

Se han descrito fenómenos de inhibición recíproca entre estos dos tipos de linfocitos Th. Así, el IFN-γ inhibe la diferenciación hacia Th_2, mientras que la IL-4 y la IL-10 inhiben el desarrollo de células Th_1. Estos fenómenos de inhibición mutua explican funciones atribuidas en el pasado a los denominados *linfocitos T supresores.*

b) Linfocitos B. Son las únicas células productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos. Se diferencian de las demás células por el receptor para el antígeno de su membrana: la inmunoglobulina de superficie. Estas células sufren una primera fase de diferenciación hasta células B maduras en la médula ósea. Posteriormente, tras el encuentro con el antígeno y si existe un estímulo adecuado por parte de las células T, proliferan formando los centros germinales de los órganos linfoides secundarios y se diferencian hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos frente al antígeno que ha originado su activación.

2.2. Células no específicas del antígeno

a) Células NK (citotóxicas naturales o *natural killer*). Se consideran células de estirpe linfoide, ya que poseen varias moléculas de membrana características de los linfocitos. Sin embargo, en ningún caso expresan TCR o inmunoglobulina de superficie, motivo por el cual también se las ha denominado células *null.* Realizan una función citolítica sobre células tumorales y células infectadas por virus. El reconocimiento de la célula diana se efectúa mediante receptores no polimórficos de la célula NK que reconocen antígenos virales, antígenos tumorales o aloantígenos HLA. También se han descrito receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, mediante los cuales la célula NK participa en la citólisis dependiente de anticuerpos de células cuyos antígenos de membrana hayan sido reconocidos por anticuerpos. Aunque hoy en día no se considera, se diferenció un subtipo de células NK, denominado *célula K (killer),* según este último mecanismo.

b) Sistema monocito-macrófago. Con esta denominación se agrupan varios tipos celulares con un posible origen común que comparten las siguientes propiedades: α) son células fagocíticas; β) expresan moléculas MHC de clase II, por lo que pueden presentar el antígeno a los linfocitos T-$CD4^+$, y γ) producen una gran variedad de mediadores solubles esenciales en los fenómenos inflamatorios (citocinas, factores del complemento, enzimas proteolíticas, radicales superóxido, etc.). En este grupo de células se incluyen, entre otros, los monocitos sanguíneos, los macrófagos tisulares, las células de Kupffer hepáticas, las células de la microglia o los macrófagos del mesangio renal o de los alvéolos pulmonares.

c) Células dendríticas. Presentes en todos los tejidos linfoides y en la piel, donde se denominan células de Langerhans, estas células muestran múltiples prolongaciones citoplásmicas muy finas que se extienden entre las células vecinas. Las células dendríticas derivan de la médula ósea y poseen una baja actividad fagocítica. Sin embargo, tienen gran capacidad para presentar antígenos a las células T-$CD4^+$ debido al elevado número de moléculas MHC de clase II que pueden expresar en sus largas prolongaciones dendríticas. Desempeñan un papel destacado en las reacciones de hipersensibilidad cutánea y en la selección de los repertorios de linfocitos T y B en el timo y en los centros germinales respectivamente.

d) Leucocitos polimorfonucleares. Se distinguen tres tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los primeros son los leucocitos más abundantes de la sangre. Su acción fagocítica es fundamental para la defensa del organismo frente a diversos gérmenes, como lo demuestra la alta incidencia de infecciones graves en pacientes en que la función de estas células es deficiente. Esta función la llevan a cabo fundamentalmente gracias a la existencia en su membrana de receptores para el complemento y para la porción Fc de las inmunoglobulinas. Los polimorfonucleares eosinófilos son esenciales en la defensa del organismo contra helmintos y protozoos, para lo cual se valen de un receptor de baja afinidad para la IgE. Finalmente, los polimorfonucleares basófilos son, junto con los mastocitos, las células responsables de las reacciones de hipersensibilidad inmediata al liberar gran cantidad de aminas vasoactivas y otras sustancias proinflamatorias. Esto ocurre cuando un antígeno (alergeno) se encuentra con la IgE unida a la membrana de estas células mediante un receptor de alta afinidad para IgE.

3. Activación de la respuesta inmunitaria

Las células y moléculas del sistema inmunitario no desarrollan siempre todo su potencial biológico, sino que funcionan de forma coordinada para la eliminación de los agentes externos. Muchas veces bastan las barreras físicas para impedir una infección. En otros casos, la inmunidad innata resuelve la situación. Sólo en pocas ocasiones se precisa una respuesta adaptativa más compleja que complete el trabajo de los otros mecanismos (fig. 23-1). Esta respuesta adaptativa frente a un antígeno concreto requiere un elemento esencial para su puesta en marcha: el reconocimiento del antígeno por una célula Th específica. Para que ello tenga lugar, el antígeno debe ser cortado en pequeños fragmentos por la maquinaria lisosómica de la célula presentadora (procesamiento). En las denominadas células presentadoras de antígeno (monocito-macrófago, célula dendrítica y célula B), los péptidos resultantes de la digestión del antígeno se colocarán en una hendidura existente entre las dos cadenas de la molécula MHC de clase II y así serán trasladados hasta la membrana celular para ser expuestos a los linfocitos T (presentación). De esta forma podrán ser reconocidos por el linfocito Th, el cual también puede reconocer directamente (sin necesidad de procesamiento) moléculas MHC alogénicas, como las existentes en las células de un órgano trasplantado.

Tras el reconocimiento del antígeno, el linfocito T se activa produciendo en primer lugar IL-2, la cual puede estimular las células linfoides del entorno, incluyendo el propio linfocito Th que la produce. A su vez, si el antígeno es presentado por un macrófago, éste segregará dos citocinas: la IL-1, que potencia la producción de IL-2, y la IL-12, que promueve la diferenciación del linfocito Th a célula Th_1, secretora de IFN-γ, TNF-α, TNF-β, GM-CSF, etc. (fig. 23-1). Estas citocinas tienen capacidad citotóxica directa (TNF-α y TNF-β) y activan otros subti-

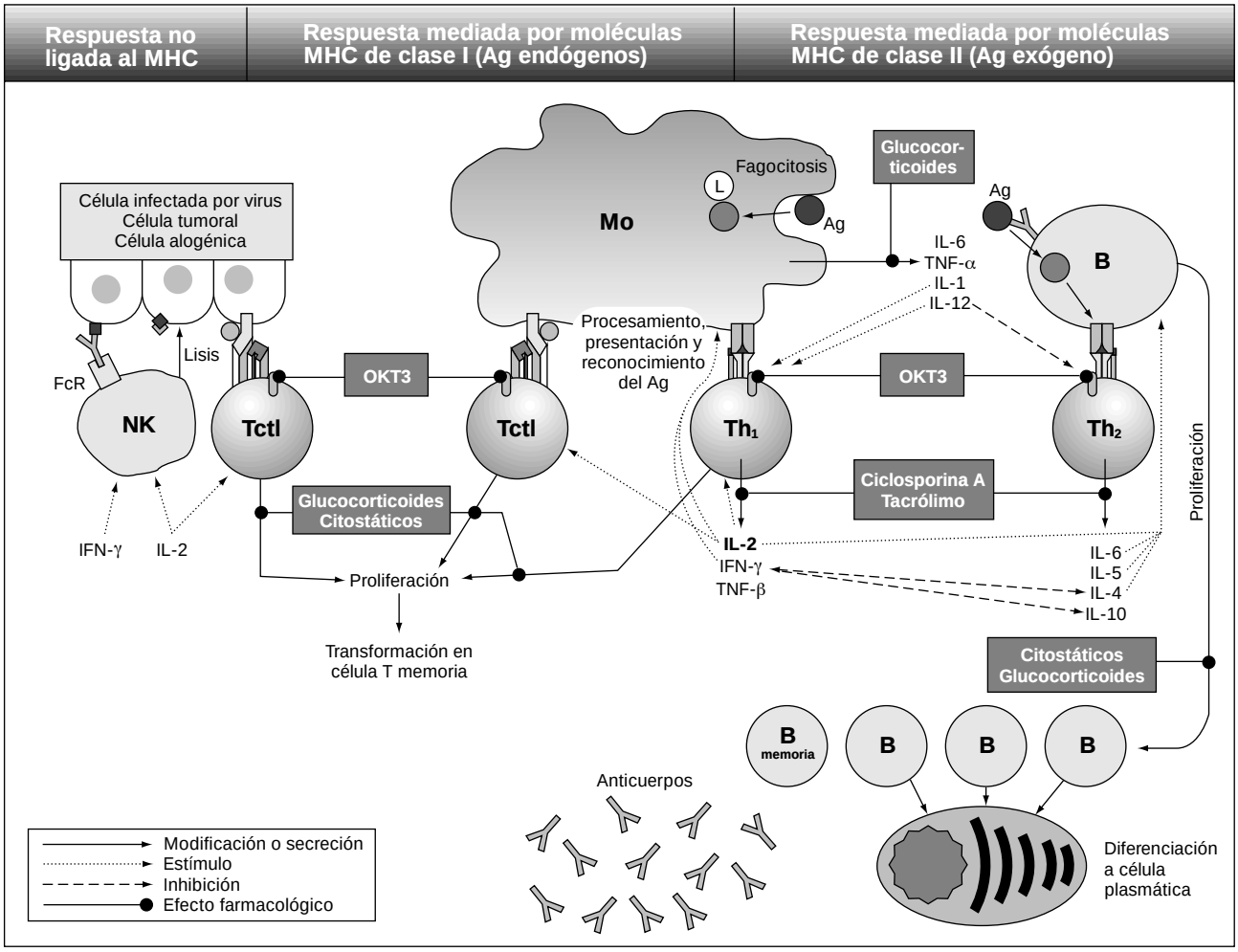


Fig. 23-1. Respuesta inmunitaria. Sitio de acción de algunos inmunodepresores.

pos celulares (el IFN-γ a los macrófagos y la IL-2 a las células NK y Tctl).

Cuando la célula que presenta el antígeno al linfocito Th es una célula B, el primero se diferencia a célula Th_2 secretando factores que estimulan la propia célula B (IL-2 en un primer momento; luego, IL-4, IL-5 e IL-6) e inhiben la diferenciación hacia Th_1 (IL-10). La célula B activada prolifera y se diferencia a célula plasmática secretora de anticuerpos. Estos anticuerpos pueden unirse al antígeno en suspensión, facilitando su aclaramiento por las células fagocíticas. También pueden reconocer antígenos sobre células diana y provocar efectos citotóxicos mediante activación del sistema de complemento o fijación de células NK y fagocíticas (citotoxicidad mediada por anticuerpos). También desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria otros mediadores cuya misión es reclutar nuevos elementos celulares al foco inflamatorio. Así, algunas citocinas (TNF-α, IL-1 e IL-6) incrementan la expresión de diferentes moléculas de adhesión intercelular en las células endoteliales de los capilares sanguíneos de la zona, lo cual permite la extravasación de los leucocitos. Posteriormente, diferentes factores quimiotácticos (subproductos C3a y C5a del complemento, la IL-8 y el leucotrieno 4 de los mastocitos) atraen a los leucocitos extravasados hacia el centro del foco inflamatorio.

De esta manera se producirá la eliminación del agente extraño (microorganismo, trasplante alogénico o célula tumoral), a no ser que existan factores que interfieran en los fenómenos descritos (inmunodeficiencias o fármacos inmunosupresores).

II. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Dado el papel central de las células T en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de las técnicas de inmunosupresión están dirigidas a modular la función de estas células (tabla 23-1). Hasta comienzos de la década de los ochenta, la inmunosupresión se basaba en el empleo de fármacos citotóxicos y antimitóticos, cuyos efectos, en líneas generales, eran bastante inespecíficos.

Tabla 23-1. Efectos de los fármacos inmunosupresores sobre los linfocitos T

1.	*Inhibición de la transmisión de las señales de activación*
	a) Molécula diana a la altura de la membrana: AcMo: anti-CD3, -LFA-1, -ICAM-1, -IL-2R Anticuerpos policlonales
	b) Molécula diana en citoplasma/núcleo: Glucocorticoides y sirólimo Ciclosporina y leflunomida Tacrólimo
2.	*Disminución de las reservas de nucleótidos* Azatioprina (como 6-MP) Mizoribina Ácido micofenólico Brequinar Leflunomida
3.	*Otros efectos* Gusperimus (desoxiespergualina) Azatioprina

La introducción de la ciclosporina en aquella época representó un cambio sustancial en la terapéutica inmunodepresora: se hacía posible controlar selectivamente puntos clave en la respuesta inmunitaria sin provocar toxicidad celular generalizada. Con ello se amplió el campo de los trasplantes a órganos como el corazón, el hígado o el pulmón, cuya función no es posible sustituir. Además, permitió ampliar las posibilidades terapéuticas en las enfermedades autoinmunes. Paralelamente creció la investigación de nuevos fármacos capaces de modificar, de manera más específica, la respuesta inmunológica. Entre ellos se encuentran derivados citostáticos más selectivos (micofenolato mofetilo, mizoribina y brequinar), moléculas que, como la ciclosporina, se fijan a inmunofilinas (tacrólimo y sirólimo) y anticuerpos dirigidos específicamente contra moléculas que tienen un papel esencial en la respuesta inmunitaria (muromonab CD3, anticuerpos anti-TCR, anti-IL-2R, etc.).

A. FÁRMACOS QUE SE FIJAN A INMUNOFILINAS

1. Ciclosporina

1.1. Características químicas

Es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum gams* (fig. 23-2). Está formado por 11 aminoácidos en disposición cíclica, varios de los cuales son N-metilados; la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoácidos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunodepresora; uno de los aminoácidos (el C9) era desconocido hasta el aislamiento de la ciclosporina. Es insoluble en agua, pero soluble en varios solventes orgánicos y en lípidos.

1.2. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Su acción fundamental es inhibir la activación de las células T-CD4$^+$ en respuesta a los diversos estímulos: antígenos, mitógenos, etc. Esto se debe a su capacidad de bloquear la transcripción génica de IL-2 y otras citocinas, una vez reconocido el antígeno por el linfocito, cuando el fármaco entra en contacto con él en las fases más tempranas del proceso de activación (fig. 23-1). Dado el papel fundamental de las células Th en la siguiente proliferación y diferenciación clonal, se comprende que la ciclosporina amortigüe o suprima: *a)* respuestas citotóxicas directamente mediadas por células, como rechazo de injertos y trasplantes, reacciones de injerto contra hospedador en los casos de trasplante de médula ósea y algunas enfermedades autoinmunes, y *b)* algunas de las respuestas mediadas por anticuerpos, las dependientes de la activación de linfocitos Th_2.

Para que la ciclosporina sea eficaz tiene que actuar en fases muy tempranas, antes que se inicie la respuesta inmunitaria o muy precozmente, si ésta se acaba de iniciar. Una vez que las células T han sido activadas y ya están comprometidas en el proceso de proliferación, la ciclosporina pierde mucha eficacia. Así, bastan concentraciones inferiores a 500 ng/ml de ciclosporina para suprimir la respuesta proliferativa de la célula T al antígeno en la fase preactivadora, mientras que, una vez activadas las células T, son necesarias concentraciones superiores a 3.000 ng/ml, no alcanzables en la clínica humana, de ahí la necesidad de iniciar tempranamente la administración del fármaco en previsión de un rechazo, siendo necesario entonces mantener unos niveles plasmáticos de 100-200 ng/ml.

La ciclosporina se fija selectivamente a una proteína citoplásmica, la ciclofilina, que tiene actividad rotamasa: cataliza la isomerización lenta *cis-trans* de enlaces peptídicos de prolina y acelera determinados pasos de velocidad lenta en el plegamiento de proteínas que contienen prolina. La ciclofilina pertenece a una superfamilia de rotamasas, denominadas inmunofilinas, que participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la calcineurina, fosfatasa que, activada por el calcio, es responsable de la migración al interior del núcleo de los factores de regulación nuclear NF-AT_c. Normalmente la calcineurina desfosforila al NF-AT_c (probablemente también al NF-AT_p), que en la forma fosforilada no es capaz de entrar en el núcleo. La ciclosporina inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo cual supone un bloqueo de los mecanismos de transcripción de los genes que han de expresar linfocinas, y muy particularmente la IL-2, al impedir el paso del NF-AT_c al interior del núcleo y bloquear la interacción con el NF-AT_n a la altura del ADN. El bloqueo de la síntesis de citocinas y de la expresión de sus receptores inhibe la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T, quedando inactivados los mecanismos de la respuesta inmunitaria.

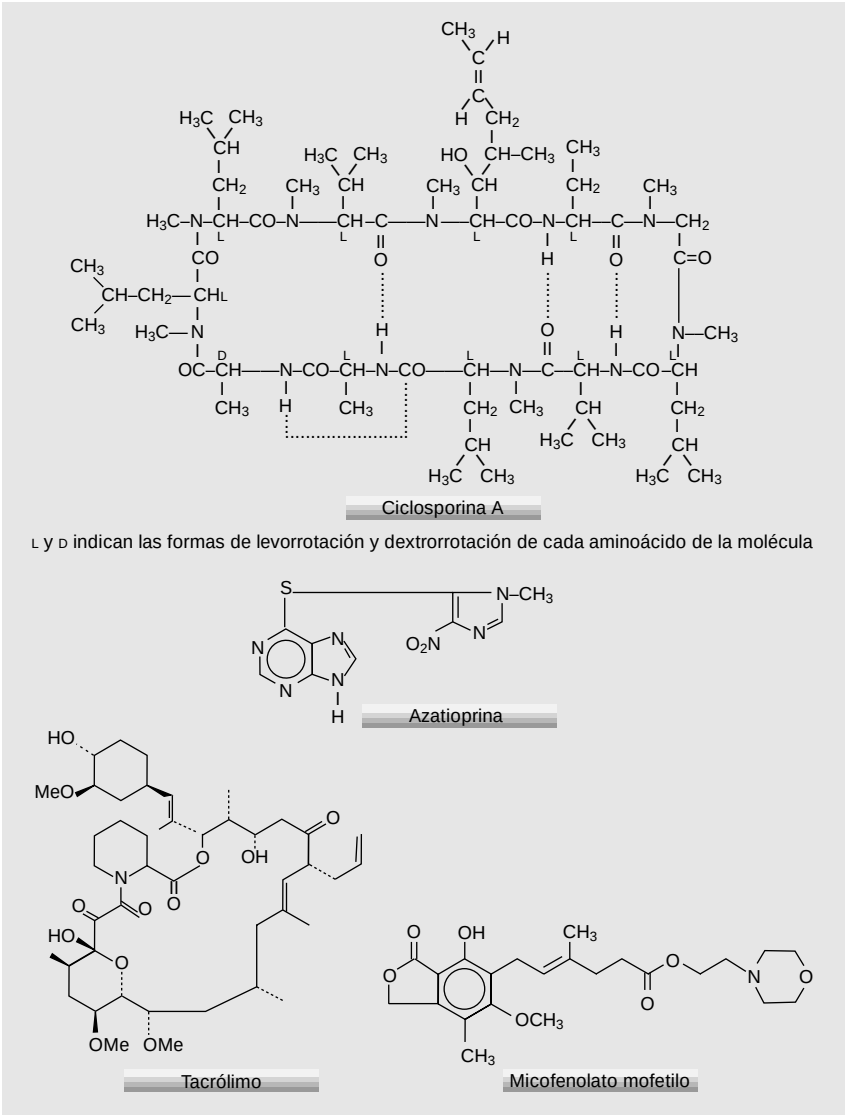


Fig. 23-2. Estructura de fármacos inmunodepresores.

Otras acciones de la ciclosporina pueden formar parte de su efecto inmunosupresor. La ciclosporina aumenta la expresión de la citocina TGF-β, la cual inhibe tanto la proliferación de linfocitos T provocada por IL-2 como la producción de linfocitos Tctl en respuesta específica al antígeno. La ciclosporina también inhibe la actividad quimiotáctica de ciertas inmunofilinas extracelulares.

1.3. Características farmacocinéticas

Se administra por vía oral o IV. La fórmula oral (se presenta en solución o en cápsulas de gelatina) es una microemulsión de ciclosporina dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrófilo), mono, di y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de castor que actúa como surfactante y DL-tocoferol que actúa como antioxidante. Una vez ingerido, forma micromicelas que pueden ser absorbidas aunque no haya secreción biliar, a diferencia de la antigua formulación cuya absorción dependía estrictamente de la existencia de bilis. Con ello ha aumentado la biodisponibilidad oral y se ha reducido la variabilidad intra e interindividual en los parámetros de absorción.

El $t_{máx}$ es de 1-1,5 horas y tanto la $C_{máx}$ como el AUC son mayores respecto a la antigua formulación tanto en pacientes trasplantados (hígado, riñón o corazón) como en voluntarios sanos. El tipo de alimentación puede influir sobre la absorción: las comidas ricas en grasas reducen ligeramente la biodisponibilidad oral de las micromicelas de ciclosporina. A nivel intestinal, la ciclosporina es transportada por la glucoproteína P (producto del gen de resistencia múltiple MDR-1), lo que origina un aclaramiento oral, variable para los distintos individuos, que puede explicar, en gran parte, la variabilidad interindividual en la cinética de absorción. En la sangre se distribuye rápidamente entre las células sanguíneas (60-70 %)

y el plasma; en éste, sólo el 2 % está en forma libre y el 98 % unido a proteínas, fundamentalmente a lipoproteínas. Su volumen de distribución es alto, 4-8 l/kg. Se fija a los tejidos, en algunos de los cuales alcanza concentraciones 2-10 veces superiores a las plasmáticas: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo y médula ósea. Entra en la circulación enterohepática. Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante procesos de oxidación dependientes del citocromo P-450 (CYP3A4); ello explica la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Se conocen más de 30 metabolitos, algunos de los cuales presentan actividad inmunosupresora (10-20 %) y otros con capacidad tóxica.

La $t_{1/2\beta}$ es de 25-30 horas. Puede experimentar metabolismo presistémico a la altura de la mucosa intestinal, por el mismo sistema del citocromo P-450, lo que contribuye también a explicar la variabilidad en la absorción oral de la ciclosporina en los distintos individuos y la influencia que sobre la absorción tienen algunos fármacos inductores como la fenitoína. Se excreta, en gran parte, por vía biliar, pero sólo el 1 % de forma activa. Por orina se elimina el 6 % de la dosis y sólo el 0,1 % de forma activa. Se excreta en la leche, por lo que se contraindica la lactancia materna.

Debido a la variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de la ciclosporina y a su estrecho intervalo terapéutico se recomienda la monitorización de sus concentraciones, habiéndose establecido, por consenso, la determinación en sangre total con técnicas específicas, empleando los métodos analíticos que detectan metabolitos junto con ciclosporina en situaciones clínicas especiales (p. ej., toxicidad con niveles de ciclosporina dentro del intervalo). Los intervalos de concentración deseables para los distintos tipos de trasplante, empleando métodos específicos, se exponen en la tabla 23-2. El valor predictivo de la concentración valle sobre la evolución clínica (rechazo y toxicidad) es insuficiente, por lo que el ajuste de la dosis debe basarse en la valoración de otros parámetros clínicos, además de la concentración de ciclosporina.

Tabla 23-2. Niveles terapéuticos de la ciclosporina en sangre total (ng/ml), según tipo de trasplante, fase postrasplante y técnica analítica

Método	Riñón	Corazón	Hígado
Fase de inducción (3-6 meses)			
HPLC	150-225	250-325	225-300
mFPIA	250-375	300-400	250-313
m^{125}I-RIA	160-200	250-325	250-300
EMIT	125-200	275-375	125-200
Fase de mantenimiento (> 6 meses)			
HPLC	100-150	125-175	100-150
mFPIA	100-250	150-250	135-200
m^{125}I-RIA	75-100	90-160	150-238
EMIT	75-150	150-250	75-150

HPLC: cromatografía líquida; mFPIA: inmunoanálisis monoclonal de polarización de fluorescencia; m^{125}I-RIA: radioinmunoanálisis monoclonal; EMIT: inmunoanálisis monoclonal con multiplicación enzimática

De Consensus Report on Cyclosporin. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 642-654.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Al carecer de acción mielodepresora, son claras sus ventajas sobre los fármacos inmunodepresores con acción citotóxica. Tampoco frena el crecimiento óseo en los niños, como hacen los esteroides corticales, pero posee otros efectos secundarios que pueden ser graves. Destaca entre ellos la nefrotoxicidad, que guarda relación con la dosis, lo que a veces limita la posibilidad de administrar una dosis suficientemente inmunosupresora. Se caracteriza por una insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, acompañada de incremento de creatinina; aunque es más frecuente en los trasplantes renales, puede aparecer en cualquier caso y en general es de carácter reversible. Se han señalado tres estadios: fibrosis intersticial difusa, toxicidad aguda (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) y toxicidad crónica (arteriolopatía y fibrosis intersticial con atrofia tubular). La isquemia, la hipertensión grave y la administración de aminoglucósidos, anfotericina B, melfalán y trimetoprima pueden favorecer la aparición de nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad asociada con ciclosporina se suele tratar con antagonistas del calcio, análogos de las prostaglandinas, pentoxifilina o antagonistas del tromboxano. La reducción de la dosis de ciclosporina deberá valorarse en función del riesgo de rechazo.

En el 50 % de los pacientes aparece hipertensión, en general asociada a retención de líquidos, y es independiente de la existencia de nefropatía e incluso del nivel del fármaco; es controlable con diuréticos, β-bloqueantes, etc. Pueden aparecer convulsiones, especialmente en niños que han sufrido trasplante de médula ósea, reciben corticoides y presentan retención hídrica e hipertensión; las convulsiones pueden terminar en paro respiratorio; su tratamiento es el convencional con anticonvulsivantes.

Puede producir también hepatotoxicidad con elevaciones ligeras de transaminasas, reacciones gastrointestinales, temblor y parestesias (disestesias), hipertricosis (15-20 %), hiperplasia gingival, que responde al tratamiento con roxitromicina, hiperpotasemia (25 %), disminución en la secreción de insulina con aumento de la glucemia e hiperlipidemia que pueden requerir tratamiento. Durante la primera semana de tratamiento puede aparecer sensación de quemazón en las manos y los pies.

Aunque por sí misma no es mutágena, se han descrito casos de tumores y alteraciones linfoproliferativas (1,5 %) que se atribuyen al efecto inmunosupresor: entre ellas, carcinoma de células basales, sarcoma de Kaposi y linfomas. En animales no es teratógena y la experiencia en mujeres es escasa, pero no conlleva mayor riesgo que otros inmunosupresores.

Interacciones farmacológicas. Dada la frecuencia con que estos pacientes requieren tratamiento concomitante,

las interacciones representan un problema clínico importante, debiendo intensificar la vigilancia del paciente y la monitorización de las concentraciones de ciclosporina para evitar consecuencias tóxicas o de rechazo. La tabla 23-3 recoge las interacciones clínicamente relevantes.

El ketoconazol, la eritromicina y otros macrólidos, la noretisterona y los esteroides anabolizantes (derivados androgénicos) inhiben la metabolización de la ciclosporina y facilitan su acumulación; además, el ketoconazol parece reducir su unión a la membrana del hematíe, aumentando así su nivel plasmático. En cambio, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina inducen el metabolismo y reducen su concentración plasmática. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar la acción nefrotóxica de la ciclosporina. Asimismo, la ciclosporina aumenta el riesgo de miopatía cuando se asocia con inhibidores de HMG-CoA-reductasa posiblemente mediante el aumento de la biodisponibilidad del hipocolesterolemiante. Aumenta también la concentración de fármacos antineoplásicos que se ven afectados por el gen de resistencia múltiple (daunorubicina, doxorubicina, etopósido y mitoxantrona).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

a) Trasplantes. La ciclosporina muestra su máxima eficacia en la prevención del rechazo de trasplante, lo que ha permitido ampliar notablemente la utilización de esta técnica. Es frecuente administrarla asociada a otros fármacos o técnicas inmunodepresoras (glucocorticoides, azatioprina, irradiación linfoide o anticuerpos monoclonales), con lo que se consigue reducir la dosis y el riesgo de toxicidad.

Se utiliza en los trasplantes de órganos (riñón, corazón, pulmón, hígado y páncreas) tanto de manera profiláctica como terapéutica cuando se inicia un episodio de rechazo. Se inicia la administración oral 4-12 horas antes del trasplante con una dosis de 10-15 mg/kg y se mantiene esta dosis diaria repartida en dos tomas, durante 1-2 semanas; si el trasplante se encuentra estabilizado, se disminuye la dosis de forma gradual, en función de los niveles sanguíneos, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día. Cuando se administra junto a otros inmunosupresores pueden usarse dosis más bajas. Si hay problemas gastrointestinales, puede pasarse a la vía IV, con una dosis correspondiente a la mitad o tercera parte de la oral.

En el trasplante de médula ósea se recomienda la infusión IV, ya que por lo común el paciente ha sido tratado intensamente con citotóxicos para deprimir la médula ósea y tolerará mal la vía oral. La dosis es de 3-5 mg/kg/día infundida en 12-24 horas. Al cabo de 2 semanas se pasa a la vía oral, administrando una dosis diaria 3 veces mayor que la IV. Se debe mantener durante 3-6 meses, ajustándose a un intervalo de concentraciones sanguíneas de 150-250 ng/ml. Es útil también como profilaxis de las reacciones del injerto contra hospedador tanto agudas como crónicas.

b) Enfermedades autoinmunes. En la *uveítis* intermedia o posterior en fase activa, de naturaleza no infecciosa y resistente a los corticosteroides, mejora la agudeza visual y reduce el proceso inflamatorio ocular con dosis de 5-7 mg/kg/día. Estas dosis deben reducirse en la terapia de mantenimiento a la dosis mínina eficaz, vigilando la evolución de la función renal. También puede ser útil para tratar la *uveítis de la enfermedad de Behçet*.

Tabla 23-3. Fármacos que interactúan con la ciclosporina (CsA)

1. *Aumentan la concentración de CsA*
   - Respecto a la absorción
     - Cisaprida
     - Metoclopramida
     - Cimetidina
     - Famotidina
     - Omeprazol
   - Respecto al metabolismo (CYP3A)
     - Eritromicina
     - Claritromicina
     - Josamicina
     - Ketoconazol
     - Fluconazol
     - Itraconazol
     - Miconazol
     - Verapamilo
     - Diltiazem
     - Nicardipino
     - Amiodarona
     - Danazol
     - Metiltestosterona
     - Anticonceptivos combinados
     - Metilprednisolona
     - Alopurinol
     - Glipicida
     - Misoprotol
     - Narigenina[a]
2. *Disminuyen la concentración de CsA*
   - Respecto a la absorción
     - Fenitoína
     - Octreótida
   - Respecto a la distribución
     - Probucol
   - Respecto al metabolismo (CYP3A)
     - Fenitoína
     - Fenobarbital
     - Carbamazepina
     - Rifampicina
     - Rifabutina
     - Nafcilina
     - Sulfadimidina
     - Metilprednisolona
     - Ticlopidina
3. *Potencian la nefrotoxicidad*
   - Aminoglucósidos
   - Anfotericina B
   - Cotrimoxazol
   - Aciclovir
   - Colchicina
   - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
   - Melfalán

[a] Sustancia presente en el zumo de pomelo.

La *psoriasis grave* que no responde al tratamiento convencional puede tratarse con dosis bajas de ciclosporina, inicialmente 2,5 mg/kg/día, que pueden duplicarse al mes si no ha habido mejoría; si el paciente no obtiene respuesta a las 6 semanas, debe retirarse el fármaco. La ciclosporina sola o asociada a glucocorticoides está indicada en el *síndrome nefrótico* secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes resistentes o que no toleran los glucocorticoides. No debe excederse la dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento de la *artritis reumatoidea* asocia la ciclosporina a dosis bajas (3-5 mg/kg/día) con glucocorticoides y/o antiinflamatorios no esteroideos, también a dosis bajas, siendo preciso esperar 6-12 semanas para valorar su eficacia, debiendo suspenderse la ciclosporina si tras 6 meses de tratamiento no se ha obtenido respuesta. En la *dermatitis atópica* grave se pueden administrar 2,5-5 mg/kg/día durante un máximo de 8 semanas.

2. Tacrólimo (FK506)

2.1. Acción inmunodepresora

Es un macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis,* de carácter lipófilo, prácticamente insoluble en agua. Presenta una actividad inmunodepresora similar a la de la ciclosporina, pero es unas 100 veces más potente que ella para inhibir la producción de IL-2 e IFN-γ y la activación de las células T. A pesar de la diferencia estructural con la ciclosporina (fig. 23-2), su mecanismo de acción es similar. En el citoplasma de las células se une a las inmunofilinas denominadas «proteínas fijadoras de FK» (FKBP: *binding proteins*) que, al igual que las ciclofilinas, tienen actividad rotamasa. El complejo tacrólimo-FKBP-inmunofilinas se fija a la calcineurina inhibiendo su actividad fosfatasa y dando lugar, como consecuencia, a los mismos efectos moleculares y biológicos que las ciclosporinas (v. II, A, 1.2).

2.2. Características farmacocinéticas

Se administra por vía oral o IV. Dado que los alimentos interfieren con la absorción, la biodisponibilidad oral presenta gran variabilidad interindividual, siendo como promedio del 25 %. En pacientes con sonda nasogástrica, el contenido de las cápsulas puede administrarse por esta vía, alcanzándose de hecho concentraciones adecuadas en sangre. Gracias a su liposolubilidad se distribuye ampliamente por el organismo (V_D: 18,5 l/kg). La concentración en sangre total es de 10 a 30 veces superior a la concentración plasmática; también es mayor en pulmón, bazo, corazón, riñón y páncreas. En su práctica totalidad se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP3A), también presente en la mucosa intestinal. La semivida plasmática varía de 6 a 12 horas. Los metabolitos se excretan por la bilis y representan el 25 % de la concentración del fármaco. El grado de función hepática condiciona la eliminación del fármaco. En este sentido es importante tener en cuenta que los niños van a necesitar dosis/kg más altas que los adultos para alcanzar las mismas concentraciones y que en situación de disfunción hepática será necesario ajustar la dosis para evitar una acumulación de fármaco que resulte tóxica. La concentración en sangre sirve de ayuda para realizar dicho ajuste.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

Empleando dosis con efecto inmunosupresor equivalente a la ciclosporina, produce nefrotoxicidad con la misma frecuencia, gravedad, morfología y repercusión clínica que ésta. Por esta razón se contraindica la asociación de estos dos fármacos en los regímenes inmunosupresores. También se asemeja a la ciclosporina en la capacidad de producir hepatotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión arterial y aumento de la susceptibilidad a las infecciones, si bien el tacrólimo presenta mayor incidencia de neurotoxicidad y menor de hipertensión arterial, infecciones e hipercolesterolemia. Con este fármaco, no se han observado hiperplasia gingival ni hirsutismo. Tiene efectos diabetógenos, dado que inhibe la síntesis y secreción de insulina.

Interacciones farmacológicas. A nivel farmacocinético debemos considerar las interferencias en la absorción y en el metabolismo. Los alimentos y los antiácidos interfieren con la absorción del tacrólimo, por lo que se recomienda separar su administración tanto de las comidas como de los antiácidos. Todos los fármacos que provocan o inhiben la actividad enzimática del citocromo P-450 podrán interferir con el metabolismo del tacrólimo. Hasta el momento se han descrito casos de aumento importante de la concentración o del área bajo la curva del tacrólimo cuando se asocia eritromicina, claritromicina, clotrimazol, fluconazol, ketoconazol y danazol. En la asociación con rifampicina, las concentraciones de tacrólimo descendieron a cifras subterapéuticas con riesgo de rechazo. Se recomienda controlar estrechamente la evolución de sus concentraciones siempre que se asocien fármacos que, bien clínicamente bien por estudios en animales o *in vitro*, se consideren inhibidores o inductores del citocromo P-450 (CYP3A).

2.4. Aplicaciones terapéuticas

a) Trasplante. El tacrólimo está indicado en la *prevención del rechazo* del injerto en trasplante alogénico de hígado en el que al parecer tiene mayor grado de eficacia que la ciclosporina; también se ha mostrado eficaz en otros tipos de trasplante. Se inicia la administración IV en perfusión continua (0,01-0,05 mg/kg/24 horas) y, si es posible, por vía oral o sonda nasogástrica (0,05-0,1 mg/kg/12 horas), generalmente a las 6 ho-

ras de realizar el trasplante. La evolución del paciente y de las concentraciones de tacrólimo en sangre determinarán la dosis de mantenimiento posterior. Se considera terapéutica una concentración plasmática de 0,5-2 ng/ml que equivale a 5-20 ng/ml en sangre total. Además es útil en el tratamiento *de rescate del rechazo* resistente al tratamiento con otros inmunodepresores. Si previamente estaba tratado con ciclosporina, ésta debe suspenderse 12-24 horas antes de la administración de tacrólimo.

b) Enfermedades autoinmunes. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriaris y la uveítis, y probablemente tenga una eficacia similar a la ciclosporina en éstas y otras enfermedades autoinmunes.

3. Sirólimo (rapamicina)

Es un macrólido de estructura similar al tacrólimo (fig. 23-2), producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Es liposoluble e hidrófobo, siendo muy inestable en soluciones acuosas, lo que hace compleja la preparación de formas medicamentosas. A diferencia de la ciclosporina y el tacrólimo, que interfieren en las fases iniciales de la activación de los linfocitos (bloquean la progresión G_0-G_1 del ciclo celular), el sirólimo afecta fases ulteriores impidiendo que las células progresen de la fase G_1 a la fase S.

In vitro bloquea la proliferación Ca^{2+}-dependiente y Ca^{2+}-independiente de los linfocitos T, sin afectar de manera directa la transcripción génica de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF o IFN-γ). En linfocitos B inhibe la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) inhibe la producción de factores de crecimiento.

A la altura del citoplasma se une al mismo tipo de inmunofilinas que el tacrólimo (FKPB), formando un complejo cuya molécula diana no se conoce aunque se sabe que no es la calcineurina. Es capaz de bloquear la activación celular inhibiendo la señal en dos puntos: *a)* en tirosín-cinasas, directamente implicadas en la interacción IL-2/IL-2R y *b)* a la altura de la fosfatidil-inositol-3-cinasa que, activada por el factor de coestimulación CD28/B7, estimula la síntesis de proteínas reguladoras en el ribosoma, en concreto mediante la activación de la proteína p70-S-6-cinasa. Además, la activación celular mediada por el CD28 (activación Ca^{2+}-independiente) participa en la regulación de la proteína IkBa, promoviendo la translocación al interior del núcleo del factor c-*rel* que activa la transcripción de genes codificadores de linfocinas. El sirólimo inhibe la transcripción de dichas linfocinas alterando la regulación de la IkBa.

Dadas las diferencias con la ciclosporina y tacrólimo en el mecanismo de acción, cabe suponer que los efectos tóxicos del sirólimo sean distintos. Aunque este hecho no ha sido aún comprobado en la especie humana, resultados en animales al parecer apoyan esta idea. En la actualidad, el sirólimo está en fase de investigación clínica para la prevención del rechazo del trasplante alogénico de riñón en asociación con otros inmunosupresores.

B. FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

1. Azatioprina

1.1. Acción inmunodepresora

Es el derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP) (fig. 23-2); reacciona con compuestos sulfhidrilo como el glutatión, no enzimáticamente, lo que permite una liberación lenta de 6-MP en los tejidos. Quizá por este motivo muestre mayor actividad inmunodepresora que la 6-MP. Su mecanismo bioquímico de acción es similar al de la 6-MP (v. cap. 61). Al inhibir la síntesis del ADN, obstaculiza la actividad proliferativa, en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2. Los linfocitos T son más sensibles al efecto de la azatioprina que los B, ya que se pueden deprimir las reacciones de rechazo al injerto sin que se afecte la síntesis de anticuerpos.

Es particularmente útil en la prevención del rechazo de injertos o de trasplantes de órganos (sobre todo, de riñón), previniendo la respuesta inmunitaria primaria, pero no las secundarias; pero no sirve para cortar la reacción una vez que el rechazo está en marcha. Se utiliza también en el tratamiento de la artritis reumatoidea (v. cap. 22) y con menos eficacia se ha empleado en otras enfermedades autoinmunes, como anemia hemolítica, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-90 % y un $t_{máx}$ de 30-60 min. En el organismo se transforma en 6-MP, pero sufre también procesos de desulfuración, metilación y oxidación en ácido tioúrico mediante la acción de la xantinooxidasa. Por ello, la administración de alopurinol (cap. 56) inhibe particularmente su metabolismo y aumenta la actividad del fármaco; en caso de administrar alopurinol, se reduce la dosis de azatioprina el 25 % para evitar la acumulación y la toxicidad. Se elimina una pequeña parte por riñón, tanto en forma original como en forma de 6-MP, por lo que la insuficiencia renal también produce acumulación.

1.3. Reacciones adversas

Destaca la toxicidad sobre la médula ósea, en todas sus formas. A veces es más específica la granulocitopenia, que puede aparecer a la semana de iniciar una dosis pequeña. Pueden producirse infecciones, hepatitis y urticaria. La interacción más conocida ocurre si existe alopurinol, que al inhibir la oxidación de la azatioprina incrementa su actividad y su riesgo de toxicidad; por este motivo se debe reducir la dosis el 25 %.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En los trasplantes de riñón y de otros órganos se debe usar a la dosis inicial de 3-5 mg/kg/día y dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg/día, de forma continuada para evitar la aparición del rechazo.

Se emplea también en diversas enfermedades autoinmunes, a dosis de 2-3 mg/kg/día: artritis reumatoidea (dosis de 2,5 mg/kg/día), púrpura trombocitopénica idiopática, anemias hemolíticas autoinmunes y lupus erite-

matoso sistémico. Su eficacia es variable, pero en ciertas condiciones la respuesta a la azatioprina es la única posible.

2. Micofenolato mofetilo

2.1. Acción inmunodepresora

Se trata de un profármaco, el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico (fig. 23-2), que tiene que ser hidrolizado por las esterasas hepáticas para liberar el producto activo, el ácido micofenólico, producto natural obtenido por fermentación de varias especies de *Penicillium* y aislado en 1986 del *Penicillium brevicompactum*. Ha sido investigado como antineoplásico, antibacteriano, antifúngico y antivírico, y sólo recientemente se ha explorado su potencial como inmunodepresor en el trasplante de órganos. Para mejorar su biodisponibilidad se ha desarrollado el micofenolato mofetilo.

La eficacia inmunodepresora del ácido micofenólico se basa en la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B activados. Para ello inhibe de manera selectiva, reversible y no competitiva la actividad de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), enzima que regula la síntesis *de novo* de los ribonucleótidos de guanina. Disminuye así la formación de guanosina-monofosfato (GMP) como efecto primario y secundariamente de guanosina-trifosfato (GTP) y desoxiguanosina-trifosfato (dGTP).

A diferencia de otras células del organismo que pueden utilizar una *vía alternativa* para la síntesis de purinas, los linfocitos activados dependen de la vía de síntesis *de novo* y por ello el ácido micofenólico es un potente citostático sobre los linfocitos. No afecta la síntesis de nucleótidos primidínicos. La depleción de nucleótidos de guanosina repercute sobre la actividad de la fosforribosil-pirofosfato-sintetasa y la ribonucléotido-reductasa, reduciéndola. A las concentraciones empleadas en clínica, es capaz de inhibir *in vitro: a)* la proliferación celular en el cultivo mixto de linfocitos, incluso añadiéndolo a las 72 horas de iniciar el cultivo; *b)* la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B activados por mitógenos; *c)* la producción de citocinas por el linfocito T, 48 horas después de la estimulación por un superantígeno (no afecta la formación de citocinas tras la estimulación por el superantígeno); *d)* la formación de inmunoglobulinas por los linfocitos B activados por una vía independiente del linfocito T, y *e)* la adhesión de linfocitos y monocitos a las células endoteliales (inhibe la glucosilación de las glucoproteínas de adhesión). Además acelera la diferenciación celular de la línea monocítica.

2.2. Características farmacocinéticas

Se puede administrar por vía oral e IV. La biodisponibilidad oral del ácido micofenólico aumenta el doble cuando se administra el profármaco micofenolato de mofetilo, cuya absorción es rápida y prácticamente completa. Tras su absorción es rápidamente hidrolizado, no detectándose concentraciones de micofenolato mofetilo en plasma. Los alimentos no alteran la cantidad de fármaco absorbido, aunque reducen la concentración máxima alcanzada.

El ácido micofenólico se une fuertemente a la albúmina sérica (97 %), según un patrón concentración-dependiente. Se ha estudiado el posible desplazamiento por otros fármacos habituales en el tratamiento del paciente trasplantado y solamente se ha observado con salicilato sódico a dosis antiinflamatorias (> 250 μg/ml) y con furosemida; otros fármacos inmunodepresores (ciclosporina, tacrólimo y prednisona), digoxina, fenitoína, ranitidina, cimetidina, tolbutamida, heparina, warfarina, paracetamol, naproxeno e ibuprofeno no produjeron cambios en la fracción libre de ácido micofenólico. En situación de hipoalbuminemia aumenta la fracción libre.

A nivel hepático experimenta glucuronidación dando lugar al producto inactivo fenilglucurónido, que es excretado en su mayor parte (87 %) por vía urinaria, por filtración glomerular y secreción tubular. La fracción de excreción biliar experimenta circulación enterohepática por acción de las glucuronidasas intestinales, observándose un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 horas de su administración. La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del ácido micofenólico, pero si el deterioro de la función renal es importante (GFR < 25 ml/min/1,73 m^2), el metabolito inactivo se acumula y puede llegar a desplazarle de su unión a la albúmina, incrementando la fracción libre. En pacientes con trasplante renal se produce un cambio en el comportamiento farmacocinético en relación con el tiempo de evolución postrasplante; durante los primeros 40 días tanto la $C_{máx}$ como el AUC son significativamente menores que a partir de los 3 meses de evolución. Esta diferencia se atribuye más a cambios en la distribución y/o el metabolismo del fármaco que a diferencias en su absorción oral. El ácido micofenólico no se elimina por hemodiálisis.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

En general se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento), que suelen desaparecer reduciendo la dosis; ocasionalmente se ha descrito colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. En pacientes con psoriasis que sólo tomaban micofenolato mofetilo como inmunodepresor se ha descrito mielodepresión, que incluía anemia, leucopenia y trombocitopenia. En terapia combinada en trasplantes renales se observó leucopenia entre 30 y 180 días postrasplante, mejorando a los 7 días tras suspender el fármaco. La administración concomitante de ganciclovir puede potenciar la neutropenia. Sólo excepcionalmente se han observado pancitopenia y agranulocitosis.

La asociación con otros inmunodepresores aumenta el riesgo de neoplasias (cáncer de piel, linfoma y alteraciones linfoproliferativas) e infecciones oportunistas por virus, sobre todo citomegalovirus, y hongos, fundamentalmente candidiasis. En animales ha mostrado efectos teratógenos. Por ello, aunque no existan datos en seres humanos, está contraindicado en el embarazo y cuando se indique en una mujer en edad fértil, se deberá comprobar que no está embarazada una semana antes de iniciar el tratamiento y establecer una pauta de contracepción eficaz. En ratas se excreta en la leche y, aunque no hay datos en seres humanos, se contraindica el tratamiento en aquel período. Si es preciso su empleo, se evitará la lactancia.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos pueden reducir la absorción del micofenolato mofetilo, debiendo distanciarse su administración en 2 horas cuando estén asociados en el tratamiento. Se ha ob-

servado aumento de la concentración del glucurónido de ácido micofenólico con aciclovir, probablemente por un mecanismo de competición en el proceso de secreción tubular. La colestiramina interfiere en la circulación enterohepática del glucurónido disminuyendo hasta el 40 % el AUC del ácido micofenólico; por ello debe evitarse la asociación de estos dos fármacos. Asimismo, la asociación de fármacos mielodepresores potenciará el riesgo de leucopenia; en concreto se ha observado con el ganciclovir. Igualmente ocurriría con azatioprina, pero estos dos inmunodepresores no se asocian en la práctica clínica precisamente por el riesgo de producir excesiva inmunodepresión con toxicidad.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En la prevención del rechazo agudo de trasplante, siempre asociado con otros inmunodepresores. Está autorizado para los pacientes con trasplante renal y se están realizando estudios en otros tipos de trasplante. Su administración se inicia por vía oral a las 72 horas del trasplante con dosis de 2 g/día repartidos cada 12 horas. Si aparecen efectos adversos, puede distribuirse la dosis en tres tomas, reducirla o retirar el fármaco, según la gravedad del cuadro. Como tratamiento del rechazo se utiliza para rescatar pacientes con trasplante de hígado, riñón o corazón, cuando no hay respuesta o se toleran mal otros inmunodepresores.

Su papel en las enfermedades autoinmunes todavía no está bien establecido. Se ha observado buena respuesta en casos de psoriasis y artritis reumatoidea resistente, asociado al tratamiento convencional.

3. Ciclofosfamida

Es un agente antineoplásico alquilante cuya acción y propiedades se describen en el capítulo 62. Su efecto sobre la respuesta inmunitaria es complejo. Todas las células linfoides son sensibles a la ciclofosfamida cuando ésta se administra en el momento de máxima división celular durante la fase primaria, pero las células B son más sensibles a la ciclofosfamida que las T, tanto si se administra unos días antes como en el momento de la inmunización. Si se administra antes, puede inactivar las células precursoras y reducir así el número de células B. Si se da 1 o 2 días después de la inmunización, mata las células B que se están dividiendo en respuesta al antígeno. En algunos casos, la supresión de la respuesta de anticuerpos ante un estímulo específico puede ser muy duradera. En cambio, como consecuencia de la acción inhibidora sobre células Th_2, puede incrementar la respuesta citotóxica de células Th_1, explicando el incremento en las respuestas inmunitarias directamente mediadas por células que puede observarse tras el empleo de este fármaco.

Además de su utilización como antineoplásico, la ciclofosfamida se emplea en ciertas enfermedades autoinmunes y en la preparación de las personas receptoras de trasplantes de médula ósea, para evitar el rechazo o la reacción del injerto contra hospedador. Entre las enfermedades autoinmunes, se ha empleado en la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoidea (v. cap. 22), el lupus eritematoso y el síndrome nefrótico. Las reacciones adversas, descritas en el capítulo 62, constituyen un riesgo claro que limita y condiciona la decisión de prescribir este fármaco.

4. Metotrexato

El metotrexato, utilizado inicialmente con eficacia en el tratamiento de la psoriasis y, sobre todo, de la artritis psoriásica, ha mostrado también clara eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoidea; administrado a la dosis de 12,5 mg por semana en una sola toma, es la alternativa en pacientes que no toleran las sales de oro o la D-penicilamina (v. cap. 22), utilizándose incluso antes que estos fármacos cuando la enfermedad es más agresiva. La farmacocinética y la toxicidad correspondientes a estas dosis se estudian en el capítulo 61, II. Su mecanismo de acción no está claro, pues si bien inhibe la síntesis de ADN y esto podría repercutir en una perturbación de la cadena de reacciones inmunitarias, en los enfermos con artritis reumatoidea tratados con estas dosis no se aprecia una constancia en las respuestas de los linfocitos B y de las diversas subpoblaciones de linfocitos T a los antígenos habitualmente empleados. Se ha sugerido que la actividad antiinflamatoria del metotrexato puede ser el factor más decisivo en su acción. Se ha ensayado también el metotrexato en otras enfermedades, como el síndrome de Reiter, la polimiositis, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, la ciclitis y la sarcoidosis.

5. Mizoribina

Es un nucleósido imidazólico que se activa por fosforilación en el interior de la célula. Inhibe de manera relativa la actividad de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) y, por lo tanto, la síntesis *de novo* de purinas, al igual que el ácido micofenólico. En Japón se está utilizando, desde hace 10 años, como sustituto de la azatioprina en la prevención del rechazo del trasplante renal. La administración de mizoribina en lugar de azatioprina produjo menos mielotoxicidad y una tasa menor de infecciones en la terapia combinada con ciclosporina y esteroides. Es un fármaco de excreción renal. Su semivida (4,7 horas) se alarga si existe insuficiencia renal, aumentando su concentración plasmática. Los efectos adversos encontrados son también análogos a los del ácido micofenólico, destacando por su frecuencia las alteraciones gastrointestinales y en segundo término la leucopenia.

6. Brequinar

Es un antimetabolito que inhibe la actividad de la dihidroorotato-deshidrogenasa y la citidina-desaminasa, interfiriendo de esta manera en la síntesis *de novo* de pirimidinas y en consecuencia del ADN. Muestra selectividad por linfocitos y monocitos, afectando menos la proliferación de otras líneas celulares. Su acción repercute de manera importante sobre la síntesis de anticuerpos. *In vitro* inhibe la síntesis de IgE provocada por IL-4, con un patrón dosis-dependiente, apuntando un potencial uso terapéutico en procesos alérgicos. Se absorbe bien por vía oral y su eliminación depende del metabolismo hepático. Como efectos adversos produce intolerancia gastrointestinal y aumento de las infecciones.

C. GLUCOCORTICOIDES

Su farmacología fundamental y propiedades se describen en el capítulo 52.

1. Acción inmunodepresora

Las acciones inmunodepresoras de los corticosteroides son probablemente la expresión neta de los variados efectos que producen sobre las células de la cadena inmunitaria: *a)* alteran la cinética de circulación de los diversos leucocitos, inhibiendo la migración monolinfocitaria al tejido inflamado; *b)* modifican la capacidad funcional propia de determinados leucocitos efectores de la respuesta inmunitaria, y *c)* actúan sobre diversos mediadores solubles de la inflamación (fig. 23-1).

La alteración de la cinética leucocitaria y sus mecanismos son analizados más extensamente en el capítulo 52. Baste señalar en este caso que los corticosteroides provocan neutrofilia, linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia, debido a su acción sobre las moléculas de adhesión y sus receptores, que se hallan tanto en las células implicadas en la respuesta inmunitaria (específicas y no específicas del antígeno) como en las células endoteliales. La modificación de la función celular se aprecia de manera preferente sobre determinadas líneas celulares de linfocitos, monocitos y macrófagos. Los corticosteroides actúan preferentemente sobre linfocitos T, especialmente del subtipo CD4, y a dosis elevadas llegan a afectar también la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Inhiben tanto la producción como la acción de la IL-2 en los linfocitos T-$CD4^+$ inhibiendo así la proliferación de linfocitos T provocada por antígenos. Los linfocitos T-$CD8^+$ y los linfocitos B son menos sensibles a la acción de los glucocorticoides.

La acción crítica del esteroide parece que reside en inhibir la interacción macrófago-linfocito bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y TNF-α por las células presentadoras de antígeno de la estirpe monocito-macrófago; en ausencia de IL-1, disminuye la capacidad del linfocito T activado por el antígeno para liberar IL-2, citocina esencial en la activación de los linfocitos B, linfocitos Tctl y células NK. Los glucocorticoides pueden provocar apoptosis en diferentes etapas de la diferenciación linfocitaria, tanto en estadios inmaduros como tras activación.

Mecanismos moleculares: el glucocorticoide unido a su receptor citosólico migra al interior del núcleo, donde se fija en deteminados *loci* del ADN conocidos como «elementos de respuesta glucocorticoide» formando el complejo «GRE». Este complejo modula la transcripción de genes específicos y además la expresión postranscripcional de ciertos genes. En las células presentadoras de antígeno hemos visto que afecta la expresión génica de IL-1, IL-6 y TNF-α; en la célula T activada, el complejo GRE bloquea la transcripción génica de la IL-2 ya que fija los factores nucleares $NF\text{-}AT_c$/$NF\text{-}AT_p$ y $NF\text{-}AT_n$/AP-1 activadores e impide su interacción con los elementos de potenciación AP-1. Recientemente se ha comprobado que los glucocorticoides inhiben la migración hacia el núcleo del factor kappa B (NF-kB), factor fundamental para la transcripción génica de un espectro amplio de citocinas. Esta acción depende de la inducción de la transcripción del gen IkBα con el correspondiente aumento de la proteína IkBα que atrapa el factor nuclear FNkB en forma de complejo inactivo a la altura del citoplasma.

2. Aplicaciones clínicas

Los glucocorticoides tienen un doble papel, profiláctico y terapéutico, en el *trasplante* de órganos. En la prevención del rechazo y de la enfermedad del injerto contra el huésped, los glucocorticoides entran a formar parte de la terapia combinada en asociación con ciclosporina-tacrólimo y/o azatioprina-micofenolato mofetilo. La dosis de prednisona en el momento del trasplante es de 50-l00 mg/día y la de mantenimiento, de 10-20 mg/día. Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis altas (500 mg/día) de metilprednisolona por vía intravenosa, durante 3-6 días. Debido a las complicaciones asociadas con la utilización crónica de glucocorticoides, estos fármacos no se suelen emplear en tratamientos a largo plazo.

Enfermedades autoinmunes. La dosis de prednisona en la *trombocitopenia* es de 0,5 mg/kg/día, aunque en los casos graves de *trombocitopenia idiopática* se puede empezar con 1-1,5 mg/kg. En las *anemias hemolíticas* con prueba de Coombs positiva, la prednisona se administra inicialmente a la dosis de 1 mg/kg/día. En ambos casos se reducen las dosis al mejorar la evolución, empleándose dosis mucho menores de mantenimiento. En la *miastenia grave*, muchos autores prefieren empezar el tratamiento con esteroides y utilizar los anticolinesterásicos sólo de forma complementaria (v. cap. 13); al comenzar el tratamiento, puede observarse agravamiento de la debilidad, por lo que se debe iniciar con dosis pequeñas de prednisona (25 mg/día) y aumentarlas lentamente; otros prefieren empezar en la forma de terapéutica alternante, a la dosis de 50-100 mg en los días de aplicación, para ir disminuyendo después poco a poco. En el *lupus eritematoso sistémico* sólo están indicados los corticoides en los casos graves con nefritis o afectación grave del sistema nervioso central; se emplea la prednisona, a una dosis inicial de 60-80 mg/día, asociada a ciclofosfamida; una vez alcanzada la respuesta clínica, se reduce lentamente la dosis, llegando a una dosis de mantenimiento entre 5 y 20 mg/día. Cuando existe serositis (pleuritis o endocarditis), se recomienda la mitad de la dosis (30-40 mg/día).

En la *artritis reumatoidea*, inicialmente producen una mejoría espectacular de la sintomatología, pero no retrasan el avance de la enfermedad y sus muchos efectos adversos no compensan la mejoría inicial. Sólo están indicados: *a)* en enfermedad agresiva de curso progresivo a pesar del empleo de otros fármacos y *b)* cuando se inicia la terapéutica con fármacos de acción lenta (sales de oro, D-penicilamina (v. cap. 22), y es preciso aliviar los síntomas hasta que estos fármacos ejerzan su efecto; en estos casos no conviene pasar de 7,5 mg de prednisona al día o de 10-15 mg en forma alternante.

D. ANTICUERPOS

El uso terapéutico de anticuerpos se fundamenta en su capacidad para reconocer específicamente otras moléculas (antígenos) y, por lo tanto, de destruir o bloquear dianas celulares muy concretas. Los preparados de anticuerpos pueden ser de dos tipos en función de su composición: policlonales o monoclonales.

1. Anticuerpos policlonales

Se denomina así al preparado que contiene inmunoglobulinas producidas por múltiples clonas de linfocitos B, las cuales generalmente reconocen un mismo antígeno o un mismo subtipo celular. Los primeros preparados de anticuerpos empleados para prevenir el rechazo de órganos fueron la *gammaglobulina antilinfocitaria* y la *gammaglobulina antitimocítica*.

Para obtener estos anticuerpos policlonales antilinfocitos T humanos se inoculan linfocitos maduros o timocitos a distintos tipos de animales (caballo, conejo o cabra). Posteriormente se purifica la fracción gammaglobulina de su suero y se adsorbe su actividad contra otros antígenos de especie, no exclusivos de los linfocitos T (antígenos de los sistemas HLA, ABO, Rh, etc.). Los anticuerpos así obtenidos reconocerán fundamentalmente antígenos de membrana de la célula T (CD2, CD4, CD5, CD8, etc.). La administración de estos preparados provocará citólisis de los linfocitos T mediante fijación del complemento o fagocitosis por el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y el pulmón. Todo ello produce una disminución de los linfocitos T circulantes y tisulares, incluyendo aquellos que infiltran el injerto. Al suspender el tratamiento, el número de linfocitos circulantes se recupera de manera progresiva, persistiendo alterada su respuesta proliferativa durante algún tiempo.

La calidad de los preparados de anticuerpos policlonales varía de un lote de preparación a otro, originando diferencias tanto en la eficacia como en los efectos adversos. Es frecuente que aparezca un cuadro de fiebre, escalofríos, mialgias y erupción cutánea Si la actividad contra antígenos existentes en otras células no está bien adsorbida, puede producirse trombocitopenia, leucopenia o anemia. Raras veces se desencadena enfermedad del suero o shock anafiláctico y, al igual que otros inmunodepresores, aumenta el riesgo de infección. La administración se realiza lentamente por vía intravenosa. En la prevención del rechazo de trasplantes se administran en la fase de inducción, durante 3-5 semanas, y durante las crisis de rechazo agudo.

2. Anticuerpos monoclonales (AcMo)

Los preparados de AcMo contienen un mezcla de inmunoglobulinas, todas ellas idénticas, producidas por linfocitos B originarios de la misma clona y que, por lo tanto, reconocen el mismo epitopo antigénico. Se purifican a partir de clones de hibridomas secretores de inmunoglobulinas idénticas, los cuales se obtienen fusionando células de una línea mielomatosa con linfocitos B de un animal inmunizado con el antígeno frente al cual se desea obtener el AcMo. Al igual que con los anticuerpos policlonales, con los AcMo se busca la eliminación de un subtipo celular concreto, lo cual realizan de una forma más selectiva que los primeros. En algunas ocasiones se busca el bloqueo funcional de la molécula para la que son específicos los AcMo.

Dado que la mayoría de los AcMo utilizables en clínica humana son de origen animal, la mayor limitación de su empleo es la producción, por parte del paciente, de anticuerpos frente al propio AcMo. Ello ocasiona la pérdida de eficacia del AcMo e incluso, en ocasiones, una enfermedad del suero.

Para evitar este problema se pueden «humanizar» los AcMo empleando dos tipos de estrategias: *a)* inserción de la región hipervariable de unión al Ag del AcMo (CDR) en la estructura de una Ig humana; *b)* producción del AcMo en ratones transgénicos para los *loci* de las cadenas ligeras y pesadas de las Ig humanas, los cuales podrán producir AcMo idénticos a los anticuerpos humanos. La administración conjunta de otros fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina) reduce la producción de estos anticuerpos.

En experimentación animal se han usado AcMo específicos de numerosas moléculas como CD3, CD4, CD8, MHC-II, CD80, integrinas, etcétera. Sin embargo, su utilización en seres humanos está restringida a la terapia con anti-CD3 (OKT3).

2.1. Muromonab CD3 (OKT3)

La molécula CD3 está presente en todos los linfocitos T, tanto Th como Tctl. Los AcMo anti-CD3 producen la eliminación de una elevada proporción de linfocitos T y el bloqueo funcional del TCR en aquellos que sobreviven (fig. 23-1). El clon OKT3 produce una IgG2a murina dirigida a la cadena épsilon del CD3. En cultivos de linfocitos de sangre periférica, el muromonab CD3 promueve la expresión de los mRNA de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, TNF-α, IFN-γ, IL-10, IL-6 y GM-CSF) que permanecen elevados durante un mínimo de 22 horas. Al igual que otros AcMo, el OKT3, tanto *in vitro* como *in vivo*, provoca la interiorización de los complejos CD3/TCR (fenómeno de «modulación»), anulándose la capacidad del linfocito para reconocer antígenos y activarse. De esta forma, las células que no resulten lisadas por el OKT3 quedarán anuladas funcionalmente. La modulación desaparece a las 24 horas de retirar el muromonab CD3 del cultivo. Las demás moléculas de superficie (CD2, CD4 y CD8) no experimentan ningún cambio en relación con la administración del anticuerpo anti-CD3.

a) Características farmacocinéticas. Se administra por vía intravenosa a dosis de 5 mg, en dosis única diaria, durante 2-3 semanas. Tras una inyección de OKT3, la semivida plasmática es de unas 18 horas. La concentración alcanzada depende de la cantidad de linfocitos T-CD3 circulantes; así, después de la primera dosis, la concentración es menor que tras dosis posteriores porque antes de la primera dosis el número de linfocitos T-CD3 es mucho mayor que después. A partir del quinto día, la semivida se estabiliza salvo que el organismo produzca anticuerpos anti-OKT3, en cuyo caso se acelera la eliminación y disminuye la semivida plasmática.

b) Reacciones adversas. Con la primera dosis de OKT3 prácticamente todos los pacientes experimentan un cuadro seudogripal con fiebre, escalofríos, temblor, opresión torácica, disnea y sibilancias. Este fenómeno denominado «efecto primera dosis», que en algunos pacientes es grave, depende de la liberación de IL-2 y TNF-α, provocada por el propio AcMo. Este cuadro es más intenso tras la primera dosis ya que el número de células T-CD3$^+$ circulantes es mucho mayor que en

las posteriores. El efecto primera dosis puede prevenirse o minimizarse administrando dosis altas de corticoides, asociados a paracetamol y antihistamínicos, 1-3 horas antes. También han demostrado eficacia al respecto los AcMo anti-TNF-α y anti-IL-10. Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero algunos pacientes presentan cuadros de edema pulmonar, hipertensión, hipotensión, trombosis e infecciones por excesiva inmunosupresión.

c) Aplicaciones terapéuticas. En el tratamiento del rechazo renal, cardíaco o hepático, su eficacia terapéutica es comparable a la de los corticoides. En la actualidad es el tratamiento de elección cuando existe evidencia de que la reacción de rechazo se ha puesto en marcha. Debido a su origen murino es una molécula antigénica para los seres humanos que generan anticuerpos anti-OKT3. Después de un primer ciclo de tratamiento, prácticamente la mitad de los pacientes han generado IgG frente a OKT3, incidencia que va aumentando en ciclos posteriores, de tal modo que algunos pacientes se hacen resistentes al tratamiento con muromonab CD3.

2.2. Otros AcMo

El poder inmunodepresor de AcMo dirigidos contra moléculas MHC de clase II está siendo investigado en animales, dado el papel central de estas moléculas en la presentación del antígeno a las células Th. Sin embargo, la administración *in vivo* de estos AcMo provoca la eliminación de todas aquellas poblaciones celulares que expresan moléculas MHC de clase II (linfocitos B, monocitos, células dendríticas, etc.). Aunque este problema se resuelve empleando AcMo que consten sólo de la región F(ab)2', perdiéndose la capacidad opsonizante y de fijación del complemento, su eficacia a largo plazo está limitada por la producción de anticuerpos frente a los propios AcMo.

Actualmente se encuentra en fase de ensayo clínico el empleo de AcMo específicos para el TNF-α o para la endotoxina bacteriana, especialmente orientados a paliar los efectos tóxicos de estos productos en el shock séptico. Otra indicación podría ser la disminución de los efectos adversos del TNF-α tras administración de OKT3.

Otros AcMo en fase de ensayo clínico son los dirigidos frente al CD4, al receptor de la IL-2 (CD25) o la molécula de adhesión LFA-1. Así, los AcMo antirreceptor de IL-2 se ensayan para el tratamiento de las reacciones de injerto contra hospedador y en las leucemias de células T secundarias a infección por HTLV-I. El AcMo anti-CD4 es un caso excepcional, ya que parece que provoca tolerancia hacia otros antígenos que estén presentes en el momento de su administración, incluyendo el mismo AcMo. Esta tolerancia se mantiene al suprimir el tratamiento anti-CD4 y, además, puede ser causada con anti-CD4 F(ab)'2, que, al carecer de la región Fc, no elimina la subpoblación T-$CD4^+$.

Otra forma de empleo de los AcMo es el tratamiento del injerto, previo al trasplante, con un AcMo dirigido a disminuir la población de células presentadoras de antígeno pasajeras del injerto, responsables de fenómenos de alorreactividad directa. También en el trasplante de médula ósea se previene el desarrollo de reacciones de injerto contra huésped si la médula ósea que se inyectará en el paciente es tratada con AcMo que disminuyan las células T inmunocompetentes.

También se han utilizado AcMo contra determinados agentes infecciosos (citomegalovirus y herpes simple). Hay algunos estudios iniciales que muestran resultados esperanzadores con el uso de AcMo anti-CMV para prevenir esta infección en pacientes trasplantados de médula ósea.

3. Inmunotoxinas

Para aumentar la eficacia citolítica de los anticuerpos, éstos, generalmente AcMo, pueden conjugarse a toxinas celulares. Al compuesto resultante se le denomina *inmunotoxina*. Esta maniobra además permite disminuir considerablemente la dosis del anticuerpo. Para que la inmunotoxina sea efectiva, es necesario que el AcMo sea interiorizado en la célula diana. Para que el efecto de la toxina sea selectivo, se eliminan las regiones capaces de unirse a las células, procurando no modificar el efecto de la toxina. De esta forma, las toxinas que no vayan ligadas al AcMo no podrán unirse a las células y serán inocuas. Las toxinas utilizadas con mayor frecuencia son las derivadas de plantas (ricino) y de bacterias (exotoxina de *Pseudomonas* y toxina diftérica). Todas ellas lisan células por un mecanismo enzimático, actuando sobre el factor de elongación ribosómico (EF-2), lo cual altera la síntesis proteica. Las principales desventajas de la terapia con inmunotoxinas son la capacidad inmunogénica de la propia toxina, que provoca el desarrollo de anticuerpos en el huésped, y la frecuente hepatotoxicidad, consecuencia del aclaramiento hepático al unirse la inmunotoxina a estas células a través de los receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.

E. OTROS INMUNODEPRESORES

Aunque se ha avanzado notablemente en el campo de la inmunodepresión, se continúan buscando nuevos fármacos y estrategias que aporten soluciones a los tres problemas principales del tratamiento inmunodepresor: la toxicidad propia de cada fármaco, las complicaciones infecciosas y la resistencia al tratamiento de algunos rechazos. Entre las nuevas moléculas se encuentran las siguientes: *a)* **Gusperimus** o **desoxiespergualina,** análogo sintético del antibacteriano espergualina, que uniéndose a las proteínas citosólicas *Hsp*70 y *Hsp*90 (*heat shock proteins:* proteínas de estrés) deprime la respuesta inmunitaria a varios niveles: procesamiento del antígeno, proliferación y diferenciación de linfocitos, desplazamiento de proteínas reguladoras del citoplasma al interior del núcleo y transcripción génica mediada por factores nucleares (NFkB). En clínica ha sido eficaz para revertir episodios de rechazo agudo y como inmunodepresor de inducción en pacientes con elevado riesgo de rechazo. *b)* **Leflunomida,** derivado isoxazólico cuyo metabolito activo, una malononitroloamida, antagoniza los efectos de las citocinas sobre las células inmunitarias y está en fase de investigación clínica para el tratamiento de la artritis reumatoidea, con buenos resultados hasta el momento. Su papel en el rechazo sólo se ha estudiado en animales de experimentación. *c)* **Misoprostol,** análogo metilado de la prostaglandina E_1 (v. cap. 20), que puede servir como coadyuvante de la ciclosporina y la prednisolona.

III. FÁRMACOS INMUNOESTIMULADORES

1. Definición y objetivos

La Inmunología se inicia como ciencia a finales del siglo XVIII con el empleo de un inmunoestimulante, la vacuna contra la viruela, cuando Jenner previene esta enfermedad en individuos inoculados con material derivado de las pústulas de vacas con mastitis, la cual estaba producida por el virus *vaccinia,* relacionado antigénicamente con el de la viruela. Desde entonces se ha generalizado el empleo de vacunas para conferir protección ante múltiples enfermedades infecciosas, obteniéndose generalmente buenos resultados cuando se emplean en personas con un sistema inmunitario normal. Sin embargo, en los pacientes portadores de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, el efecto protector de las vacunas no siempre es evidente y, además, estos individuos presentan una susceptibilidad mucho mayor que la población general a padecer infecciones graves, en ocasiones por gérmenes oportunistas. Para tratar de aumentar y restaurar funciones críticas del sistema inmunitario en estos individuos se

han desarrollado diversas modalidades de inmunoestimulación. En individuos con un sistema inmunitario normal existen además dos situaciones en que también puede resultar útil estimular la respuesta inmunitaria: el cáncer y ciertas infecciones virales (virus B de la hepatitis y VIH). En estos casos, las necesidades de inmunoestimulación surgen de la capacidad de las células cancerosas o de ciertos virus de desarrollar mecanismos de escape a la acción de las células inmunocompetentes.

En líneas generales, la inmunoestimulación presenta más problemas que la inmunosupresión. Al igual que ocurre con la inmunosupresión, la mayoría de las técnicas de inmunoestimulación se focalizan hacia las células T, dado el papel central de estas células en la regulación de la respuesta inmunitaria. En algunos casos se busca también el estímulo de las células B o de las células presentadoras de antígeno (APC). Seguidamente se detallan las modalidades de inmunoestimulación utilizadas en la actualidad.

2. Administración de citocinas

Las citocinas son proteínas solubles producidas por las células inmunocompetentes que actúan como auténticos factores hormonales regulando de forma precisa la respuesta inmunitaria (v. cap. 21). Generalmente ejercen sus efectos de forma autocrina o paracrina, actuando a muy corta distancia, si bien en algunos casos tienen funciones endocrinas. Dada la importancia de los efectos biológicos que regulan, están sujetas a un estrecho control. Así, se considera que la concentración de los inhibidores de las citocinas es del orden de diez veces superior a la de las propias citocinas. Como consecuencia, las citocinas tienen una vida media muy corta (minutos). Su denominación suele obedecer a la primera función demostrada, aunque a veces no sea la más relevante. Así, se habla de interferones (sustancias que interfieren en la replicación viral), interleucinas (sustancias que median efectos entre los leucocitos), factores productores de necrosis tumoral (TNF) o factores estimuladores de colonias (CSF).

2.1. Interferones

Los interferones (IFN) son proteínas que provocan en las células resistencia frente a la infección viral. La acción protectora de los IFN no está mediada por lisis directa de virus, sino por la inducción en la célula hospedadora de enzimas que interfieren en la transcripción y la traducción de los genes virales. Los IFN se clasificaron inicialmente por su estabilidad frente al calor y pH, y con respecto al método de inducción. Los interferones de tipo I se originan por virus o por polinucleótidos y son estables tanto frente al calor (56 °C) como a pH extremos (pH: 2 o pH: 11). Se subdividen en dos tipos, dependiendo de cual sea su célula productora principal: IFN-α, secretado por los leucocitos, e IFN-β, secretado por los fibroblastos. El IFN de tipo II, conocido también como interferón inmune e IFN-γ se origina por reacciones inmunológicas y por lectinas, es sensible a 56 °C y pH extremos, y lo producen las células NK y los linfocitos Th_1.

El IFN-α genera la activación de macrófagos, linfocitos T y células NK, además de los efectos señalados sobre los propios virus. Se ha administrado a pacientes con diferentes tipos de cáncer, fundamentalmente hematológicos, siendo su efecto más espectacular la inducción de remisión en la leucemia de células peludas (v. cap. 62). También se ha usado en infecciones virales, siendo las más representativas las infecciones por virus de las hepatitis B y C, VIH-1 y herpesvirus (v. cap. 71). En el tratamiento de la hepatitis crónica activa por el virus B se recomienda la administración subcutánea de 5 millones de unidades diarias, o bien 10 millones tres veces por semana, durante 4-6 meses. Con ello se obtiene una tasa de remisiones a largo plazo del 25-40 %. Para la hepatitis crónica por virus C se administran, también por vía subcutánea, 3 millones de unidades tres veces por semana durante 6 meses, obteniéndose respuesta en el 40-50 % de los pacientes, aunque sólo el 15-25 % mantienen la respuesta después de haber suspendido el tratamiento. Prolongar el tratamiento a 12 meses parece que mejora significativamente la tasa de respuesta. En ambos tipos de hepatitis se retira el tratamiento si a los 3 meses no se ha obtenido respuesta.

El efecto del IFN-α en inmunoterapia anticancerosa se basa también en la capacidad de esta citocina de aumentar la expresión de moléculas MHC de clase I, lo cual incrementa la antigenicidad de la célula tumoral. Las dosis elevadas de IFN-α provocan un síndrome gripal inespecífico (fiebre, cefalea y mialgia) que desaparece al suspender el tratamiento y mejora con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). También pueden aparecer anorexia, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden obligar a disminuir las dosis. Más raramente pueden aparecen arritmias, hipotensión y manifestaciones neuropsiquiátricas. Las alteraciones analíticas observadas con mayor frecuencia son anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas hepáticas y, en ocasiones, anticuerpo anti-IFN-α.

El IFN-β tiene unas propiedades similares al IFN-α, como lo prueba la buena respuesta en cánceres como la leucemia de células peludas, el carcinoma renal y el melanoma, entre otros, y la semejanza de los efectos adversos a los observados con el IFN-α (v. cap. 62). El uso clínico más peculiar del IFN-β es el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, donde se ha demostrado su capacidad de frenar la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de actuación no está claro. Se ha sugerido que el IFN-β podría modular la activación del sistema inmunitario, disminuyendo la actividad de las células efectoras inmunitarias y aumentando la actividad supresora mediada por las células T. Otro mecanismo propuesto se basa en el propio efecto antiviral del IFN-β, habida cuenta que en la etiopatogenia de esta enfermedad se implican infecciones virales. Una tercera hipótesis atribuye el efec-

to beneficioso del IFN-β al bloqueo de otras dos citocinas directamente implicadas en la patogenia de esta enfermedad: el TNF-α, demostrado en las lesiones histológicas y dotado de una alta actividad citotóxica, y el IFN-γ, capaz de aumentar la expresión de moléculas HLA de clase II en las células endoteliales, los astrocitos y la microglia, lo que hace a estas células más accesibles a los linfocitos Th.

El IFN-γ une a los efectos antivirales y antitumorales compartidos con los IFN de tipo I su capacidad inmunomoduladora, como el aumento en la expresión de moléculas HLA de clase II y la activación de los macrófagos y las células NK. Su utilización en la terapia antitumoral ha proporcionado ciertos éxitos en enfermedades hematológicas, como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y síndromes mielodisplásicos y en tumores sólidos, como el melanoma o el carcinoma renal. Se ha observado que pacientes con una respuesta deficiente al IFN-α pueden responder al IFN-γ, sólo o en combinación con el IFN-α.

Por su efecto inmunomodulador, el IFN-γ ha demostrado su eficacia en otras enfermedades. Así, su capacidad de activar el metabolismo oxidativo de macrófagos le hace útil en el tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica. Además, su capacidad para estimular el desarrollo de células Th_1, junto a su poder activador de los macrófagos, ha sido aprovechado para el tratamiento de pacientes con lepra lepromatosa. Se ha planteado también el posible efecto terapéutico del IFN-γ en enfermedades alérgicas, habida cuenta de su efecto inhibidor de la IL-4 y, como consecuencia, de la síntesis de IgE. Los efectos tóxicos del IFN-γ son semejantes a los de los IFN de tipo I e incluyen la aparición de fiebre, escalofríos, cefaleas y eritema cutáneo, que suelen remitir después de las primeras semanas de tratamiento. Cuando se utilizan dosis altas (por encima de 250 $\mu g/m^2$/día) puede producir neutropenia, aumento de las enzimas hepáticas y alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo deterioro mental, alteraciones en la marcha y vértigos.

2.2. *Interleucinas*

La interleucina (IL) más utilizada en terapéutica ha sido la IL-2 (v. cap. 21). Esta citocina desempeña un papel central en la activación de la respuesta inmunitaria antígeno-específica. Provoca proliferación y diferenciación de células Th y Tctl, y células B, y estimula los macrófagos y las células NK. En este último efecto se ha centrado su uso terapéutico en pacientes con cáncer, al comprobarse que cuando hay altas dosis de IL-2, las células mononucleares de sangre periférica generan células con un alto potencial citolítico sobre células tumorales: las células LAK *(lymphokine activated killer cells)* (v. cap. 62).

El protocolo terapéutico con IL-2 consiste en generar células LAK *in vitro,* perfundirlas por vía intravenosa y continuar durante un tiempo con administración de IL-2 al paciente. Esta pauta puede proporcionar buenos resultados en el tratamiento de melanomas y del carcinoma renal. Los efectos tóxicos de la IL-2 son frecuentes y variados. Puede aparecer fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, eritema cutáneo, hipotensión, edema pulmonar y periférico, artritis y toxicidad renal, hepática y hematológica. Además, a mayores dosis pueden aparecer somnolencia, confusión y alteraciones neuropsiquiátricas. Los factores implicados en estos efectos tóxicos no han sido completamente aclarados, aunque podrían ser secundarios a producción de sustancias anafilotóxicas por células también activadas por la IL-2, las cuales provocarían vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular.

La IL-4 también podría tener aplicación en pacientes con enfermedades malignas hematopoyéticas, aunque su empleo está restringido aún a protocolos experimentales. La toxicidad de la IL-4 es, en líneas generales, similar a la de la IL-2.

La IL-6 está siendo ensayada como factor coadyuvante para el estímulo de los precursores hematopoyéticos en combinación con IL-3 o GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocíticas y monocíticas). Se ha ensayado en pacientes en tratamiento quimioterápico o con mielodisplasia.

2.3. *Factores estimuladores de colonias (CSF)*

Existe una serie de citocinas que se caracterizan por provocar diferenciación de diversas líneas hematopoyéticas. Algunas se producen localmente en los órganos linfoides primarios, mientras que otras se producen en el foco inflamatorio, constituyendo una señal de alerta para que la médula ósea acelere la producción de una o varias líneas de células inmunocompetentes. Una de estas citocinas, la IL-3, es un cofactor necesario para la maduración de cualquiera de las diferentes células que derivan de la célula madre. El resto de las citocinas conocidas en este grupo generan diferenciación selectiva de alguna línea. Así, la IL-7 provoca diferenciación hacia la línea linfoide, mientras la IL-11 lo hace hacia la línea megacariocítica. Finalmente, se han descrito factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF), de monocitos (M-CSF) o de ambas (GM-CSF). Se estudian en el capítulo 58.

El uso de otros factores hematopoyéticos, como M-CSF, IL-3 o IL-11, está en fase experimental.

2.4. *Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)*

El TNF-α se ha usado en pacientes con leucemias y tumores sólidos (cáncer gastrointestinal y de vejiga). Entre los efectos indeseables se encuentran fiebre, escalofríos, cefaleas, hipotensión leve y leucopenia transitoria, pero sin que se llegue a producir shock o caquexia. En algunos casos se ha observado la producción de un síndrome de coagulación vascular diseminada.

3. Inmunoglobulinas

Los preparados de inmunoglobulinas se obtienen mediante su purificación a partir de plasma humano obtenido de varios donadores sanos con títulos altos de anticuerpos contra patógenos bacterianos, micóticos y virales comunes. Generalmente, estos preparados contienen todas las subclases de inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas se utilizan en diversos estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, como la

agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia combinada grave, la leucemia linfocítica crónica o el mieloma múltiple. También se emplean en cuadros hematológicos, como púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune, y enfermedades infecciosas como sarampión y hepatitis. Las inmunoglobulinas se administran por vía intramuscular o intravenosa, siendo su vida media de 3 a 4 semanas. Entre los efectos adversos derivados del empleo de inmunoglobulinas están las reacciones alérgicas, de tipo anafiláctico o, más raramente, del tipo de la enfermedad del suero. Asimismo, al obtenerse a partir de muestras de sangre humana, existe siempre el riesgo de contagio por virus de hepatitis o VIH.

4. Productos bacterianos y fúngicos

Con objeto de incrementar la reacción inmunitaria, en algunas circunstancias se han empleado bacterias o productos derivados de bacterias o de hongos (tabla 23-4). Los más empleados son las micobacterias, como el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), que es una cepa viable atenuada de *Mycobacterium bovis.* Un derivado del BCG es el muramildipéptido (MDP, fig. 23-3), principal agente inmunoestimulador del adyuvante de Freund. A partir del MDP se han obtenido numerosos compuestos sintéticos con propiedades inmunoestimuladoras, bien mediante sustitución del muramil por grupos lipídicos, bien por modificación de la porción peptídica.

El principal mecanismo atribuido a estos productos es la estimulación del procesamiento y presentación de los antígenos por los macrófagos, facilitando la activación de los linfocitos T. Los macrófagos activados por estos productos muestran también una secreción aumentada de IL-1. Se piensa que también se estimulan las células NK, lo que explicaría su efecto beneficioso en algunos tipos de cáncer. Algunos productos bacterianos también son capaces de estimular directamente las células B. Como consecuencia de ello se observa un aumento en las respuestas citolíticas o en la secreción de anticuerpos.

La eficacia clínica real de estos compuestos aún está por determinar. El BCG se ha empleado en neoplasias muy diferentes, aunque su principal efecto se observa en el cáncer de vejiga, donde es eficaz cuando se usa como agente intravesical (v. cap. 62). Asimismo, en el melanoma metastásico se ha empleado con eficacia la inmunización con antígenos tumorales conjugados a BCG. El *Corynebacterium parvum,* en forma no viable también se ha usado con beneficio cuestionable en varios cánceres y es un agente en fase de investigación. A la vista de los muchos derivados obtenidos a partir del MDP y de sus variadas acciones, es posible que se pueda seleccionar mejor la actividad de algunos de ellos en función de las necesidades y las situaciones clínicas.

Entre los efectos adversos, el empleo de BCG se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad y shock, escalofríos, fiebre, malestar general y enfermedad por inmunocomplejos.

Tabla 23-4. Productos bacterianos y fúngicos con propiedades inmunoestimuladoras

Bacterias intactas
Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)
Corynebacterium parvum
Brucella abortus
Bordetella pertussis
Especies de *Nocardia*
Pseudomonas aeruginosa
Productos bacterianos
Muramildipéptido *(M. smegmatis)* y análogos
MER (BCG)
Biostim *(Klebsiella pneumoniae)*
ERB *(Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium)*
Peptidoglucanos (bacterias gramnegativas)
Picibanil *(Staphylococcus)*
Productos de hongos
Lentinan *(Lentinus edodes)*
Bestatin *(Streptomyces olivoreticuli)*
p-Hidroxibestatin (metabolito del bestatin)
Krestin *(Coriolus versicolor)*

5. Inmunoestimulantes sintéticos

5.1. Levamisol

Es un antiparasitario que actúa principalmente sobre nematodos (figura 23-3). Al estudiar su actividad antiparasitaria se observó que, además de eliminar los parásitos, incrementaba la resistencia inmunitaria frente a nuevas exposiciones a agentes patógenos, tanto bacterianos como víricos. Sus efectos son, en cierto modo, similares a los de las hormonas tímicas. El levamisol actúa principalmente sobre la inmunidad celular; estimula los precursores de linfocitos T, favoreciendo su diferenciación en células T maduras, y restablece las funciones efectoras de los linfocitos T periféricos cuando previamente está deprimida, por ejemplo, la respuesta a varios mitógenos. También normaliza funciones deprimidas de fagocitos mono y polimorfonucleares, como la quimiotaxis,

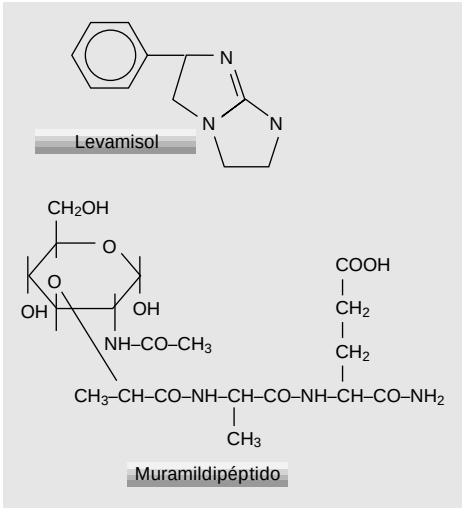


Fig. 23-3. Estructura química de compuestos inmunoestimuladores.

la migración y la fagocitosis. En general, su acción al parecer es la de un potenciador, ya que sus efectos son positivos cuando se administra junto con un estímulo antigénico. El mecanismo de acción puede estar relacionado con su capacidad de activar receptores colinérgicos presentes en los linfocitos, como se aprecia en el músculo liso de los helmintos, con su capacidad de incrementar la actividad de la adenosín-desaminasa o bien con su acción depuradora de radicales libres.

Su eficacia clínica, en general, es débil e inconstante, requiriéndose tratamientos prolongados para conseguir respuesta. Se ha utilizado con algunos resultados positivos para incrementar la inmunidad en ciertos tipos de cáncer (mama, pulmón, cabeza y cuello, colon y recto, leucemias y mieloma), en infecciones víricas crónicas y recurrentes (herpes y aftas), en infecciones bacterianas crónicas y recurrentes (brucelosis y lepra), eritema multiforme, artritis reumatoidea y lupus eritematoso. Su acción en la artritis reumatoidea se explica como una modificación en los patrones de activación de los linfocitos T. También puede reducir la producción de factor reumatoideo y los niveles de IgG, IgM e inmunocomplejos.

Sus reacciones adversas suelen ser leves: sabor metálico, náuseas y nerviosismo; a veces llega a producir agranulocitosis y trombocitopenia, erupciones cutáneas y sintomatología artrítica. La dosis más recomendada es de 150 mg/día durante 1-4 días cada semana o durante semanas alternas.

5.2. Isoprinosina

Es un compuesto formado a partir de la inosina y de la sal paraacetamidobenzoato del N,N-dimetilamino-2-propanol, en la proporción molar de 1 a 3. Introducida como agente antivírico y antitumoral, en la actualidad se la considera un compuesto inmunomodulador con propiedades algo superiores a las del levamisol.

En experimentos *in vitro,* la isoprinosina provoca diferenciación de los linfocitos T y potenciación de las respuestas linfoproliferativas. Modula la citotoxicidad de los linfocitos Tctl y de las células NK, así como las funciones de los linfocitos Th. Puede aumentar también el número de marcadores de superficie de las IgG y del complemento. También se ha observado que potencia la producción de IL-1 e IL-2, así como la quimiotaxis y la fagocitosis de neutrófilos, monocitos y macrófagos, en particular cuando estas funciones se encuentran previamente deprimidas. El mecanismo por el cual ejerce estas acciones parece que consiste en una acción intracelular; aumenta la síntesis de ARN ribosómico y de proteínas en las células en que ambas se encuentran deprimidas a causa de la acción vírica. Incluso se supone que sería capaz de mejorar la síntesis celular de ARN y proteínas de la célula anfitriona en detrimento de la síntesis vírica.

Los resultados clínicos en pacientes con infecciones víricas del tipo herpes zoster y herpes simple son muy moderados e inconstantes. Lo mismo sucede en pacientes con linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos. En el sida, la eficacia es prácticamente nula.

5.3. Cimetidina

Es un bloqueante de los receptores H_2 de la histamina cuya influencia sobre el sistema inmunitario al parecer se debe a una interferencia en la producción de linfocitos Th_1. Por este motivo se apunta su posible efecto beneficioso en la hipogammaglobulinemia variable común.

6. Hormonas tímicas

Se han aislado del timo una serie de sustancias solubles (denominadas timoestimulina, timosina, timulina y timopentina) a las cuales se ha atribuido un efecto favorecedor de la maduración de los linfocitos T en este órgano. Se ha observado un efecto modulador de la diferenciación de los protimocitos, posiblemente mediante inducción de algún marcador de superficie o secreción de citocinas. Algunos estudios sugieren que estos factores solubles, denominados hormonas tímicas, pudieran tener utilidad clínica en inmunodeficiencias primarias y secundarias provocando la diferenciación de precursores no funcionales en células T inmunocompetentes. También se ha sugerido que estos factores pudieran tener utilidad en individuos con cáncer. Sin embargo, en los estudios realizados los resultados no son lo suficientemente satisfactorios para aconsejar un uso generalizado de estos factores en los casos indicados. Entre los efectos secundarios observados con estos factores destacan las reacciones alérgicas, sobre todo con preparados poco purificados.

BIBLIOGRAFÍA

Alegre ML, Lenschow DJ, Bluestone JA. Immunomodulation of transplant rejection using monoclonal antibodies and soluble receptors. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 58-64.

Camapana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 141-179.

Friman S, Bäckman L. A new microemulsion formulation of cyclosporin. Pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 181-193.

Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356.

Krensky AM, Clayberger C. Transplantation Immunology. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 41: 819-839.

McCombs CC, De Shazo RD. Immune system disorders. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment,* 4.ª ed. Auckland: Adis International, 1995.

Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* 1997; 16: 267-278.

Tsunoda SM, Aweeka FT. The use of therapeutic drug monitoring to optimize immunosuppressive therapy. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 107-140.

Las cuatro referencias mencionadas a continuación hacen mención a monografías que incluyen más de un artículo o capítulo:

Caralps A, Lloveras J, Alsina J, eds. Immunobiology of transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 1003-1128.

Caralps A, Lloveras J, Alsina J, eds. Immunosuppression. *Transplant Proc* 1997; 29: 272-355, 529-564 y 599-620.

Morris RE, Metcalfe S. *Immunosuppression and induced tolerance: prospective approaches for the control of transplant rejection.* Palo Alto: Stanford University School of Medicine, 1996.

Soldin SJ, Shaw LM, Yatscoff RW, eds. Proceedings of the International Consensus on Immunosuppressive Drugs. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 560-703.

24

Neurotransmisión en el sistema nervioso central

J. Flórez y *A. Pazos*

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Con independencia de que el descubrimiento de los fármacos activos en el sistema nervioso central (SNC) haya tenido una base mayoritariamente empírica, la moderna neurofarmacología se fundamenta de manera creciente sobre el conocimiento de la neuroquímica cerebral, tanto para analizar los mecanismos de acción de los fármacos ya conocidos como para diseñar nuevas moléculas activas.

La característica esencial del SNC es su capacidad ilimitada para la comunicación interneuronal, pero esta comunicación de nada serviría si no dispusiera de la capacidad de integración en patrones convenientemente codificados que permiten la manifestación de las diversas formas de conducta: movimientos, lenguaje, sensaciones, ideación y emociones. Por lo tanto, comunicación, recepción, integración y expresión de la información son las bases nucleares de la función del sistema nervioso.

1. Elementos y principios de la comunicación interneural

La comunicación interneuronal en el SNC de la especie humana se ejecuta mayoritariamente mediante la transmisión química; se basa, por lo tanto, en la interacción de moléculas (la transmisora y la receptora), lo que permite un amplio campo para la manipulación farmacológica. Cada vez son más difíciles los intentos por definir y delimitar lo que se entiende por un neurotransmisor propiamente dicho, un neuromodulador o un neurorregulador, y cada autor propone su propio modelo. Más que marcar diferencias, que en ocasiones son arbitrarias, parece que es más real considerar sus coincidencias mínimas. Una molécula transmisora debe estar presente en la terminación sináptica y, por lo tanto, ser sintetizada por la neurona a la que dicha terminación pertenece, debe ser liberada como resultado de la actividad específica de la neurona y debe ser capaz de influir selectiva y específicamente sobre la neurona postsináptica a través de receptores específicos. Es en la naturaleza de esta influencia donde más surgen los problemas de clasificación, ya que si en el pasado se pensaba que el neurotransmisor provocaba cambios fásicos en el potencial de membrana—de carácter excitador o inhibidor—, las posibilidades de acción, tal y como actualmente se aprecian, son mucho más amplias.

En efecto, el transmisor puede interactuar con receptores de membrana asociados directa o indirectamente con la *apertura* de canales iónicos, que origina despolarización o hiperpolarización, acompañadas de reducción en la resistencia eléctrica de la membrana. Otras veces, en cambio, el transmisor provoca despolarización o hiperpolarización como consecuencia del *cierre* de canales iónicos y aumento de la resistencia de membrana. En ocasiones, sin embargo, el transmisor no modifica el potencial de membrana o la conductancia iónica, sino que *condiciona* a la neurona postsináptica de forma que queda sensibilizada o desensibilizada a la acción de otros transmisores excitadores o inhibidores. Esto significa que dicho transmisor no altera directamente el comportamiento de canales iónicos, sino que modifica de forma más profunda y menos inmediatamente objetivable el estado metabólico de la neurona. La modificación puede ser enormemente variable, aunque requiere un sitio inicial de ataque —el receptor— y un sistema operativo que traduzca la señal recibida —el segundo mensajero—. No tenemos más remedio que volver a referir al lector al capítulo 3 para llegar a comprender la diversidad de funciones celulares que pueden ser modificadas.

Es preciso, además, indicar otras acciones que la señal del transmisor puede iniciar en la neurona postsináptica, de especial relevancia para la función neuronal. En primer lugar, puede modificar los procesos de síntesis de enzimas de transmisores monoamínicos o los sistemas de síntesis y procesamiento de los transmisores neuropeptídicos; ya con ello la neurona presináptica influye de manera decisiva sobre el propio material transmisor de la neurona postsináptica y esta influencia es no sólo de tipo cuantitativo (más o menos síntesis) sino que, como se apreciará al estudiar la síntesis de neuropéptidos, puede ser de tipo cualitativo porque puede cambiar el tipo de neuropéptidos formados dentro de una misma familia o la velocidad con que llegan a una determinada sinapsis. En segundo lugar, la señal de la neurona presináptica puede influir sobre los procesos de liberación de trans-

misor de la neurona postsináptica. Esta liberación puede desencadenarse por el fenómeno de despolarización o por otro mecanismo que provoque la penetración de Ca^{2+}, la activación de cinasas Ca^{2+}-dependientes y la fosforilación de proteínas, entre las que destaca la sinapsina I, que está asociada a los gránulos de almacenaje. Esta fosforilación puede ser afectada por la acción de otros segundos mensajeros (AMPc e inositolfosfato) activados o inhibidos por múltiples transmisores.

De todo lo expuesto se deduce la riqueza de posibilidades que una neurona tiene de comunicar su mensaje a otra en el proceso de liberación de su (o sus, en el caso de la cotransmisión) molécula comunicadora específica.

2. Elementos y principios de integración de la información

La estructura del SNC se distingue por su capacidad de organizarse de forma integrada. La difícil tarea actual del morfólogo y del fisiólogo es descubrir e interpretar los patrones de organización e integración en y entre los diversos núcleos y áreas, para comprender los modelos de comportamiento. Un punto crítico, de nuevo, en dicha organización es la variedad de vías neuroquímicas que se van descubriendo en cada nivel, por restringido que éste sea.

Dejando a un lado la descripción de los posibles modelos, desde los más sencillos (reflejo monosináptico) hasta los más complejos (vías polisinápticas, circuitos redundantes, sistemas de activación e inhibición, etc.), es preciso considerar, desde el punto de vista neurofarmacológico, que el primer sistema de integración de la información en el SNC es la propia neurona. En efecto, la neurona es una célula particularmente capacitada para recibir de forma simultánea un número incontable de señales externas, traducirlas e incorporarlas en su propia biología, integrarlas en el espacio y en el tiempo, para, finalmente, emitir su propia interpretación con su peculiar lenguaje: el que le proporciona su maquinaria neurotransmisora. Estas señales externas provienen de los múltiples botones sinápticos que una neurona recibe y de las sustancias hormonales y mediadores celulares presentes en el espacio extracelular.

En el apartado anterior se ha indicado el tipo de señales que se originan y cómo son convertidas en cambios iónicos y metabólicos, hasta confluir en la liberación del transmisor, pero la neurona además tiene la capacidad de recibir información y transformarla en modificaciones que afectan de manera más permanente: síntesis de transmisores en una u otra dirección; regulación de la síntesis; la fijación y la colocación de receptores; regulación de los procesos de liberación, y regulación de los mecanismos de expresión del peculiar repertorio genético. Cuando la neurona recibe toda la información que confluye por diversos caminos, la incorpora, la procesa y la integra, puede expresarla y extenderla de múltiples maneras: utilizando unos u otros terminales sinápticos, ya que no tiene por qué usar obligadamente todos sus terminales y emitir por todos ellos de forma simultánea; variando la cantidad y la calidad de cotransmisores emitidos en un momento determinado; variando la velocidad y la secuencia de su liberación, y modificando las variantes de transmisores dentro de una misma familia (referido a neuropéptidos).

3. Aparato receptor

Es preciso considerar el papel que desempeñan los receptores en el proceso de información. Todas las posibilidades de expresión de la información de una neurona quedan anuladas si no encuentran, en las neuronas postsinápticas sobre las que influye, las moléculas receptoras adecuadas. Estas moléculas adquieren esencial importancia en el estudio de la neurofarmacología, ya que buena parte de los fármacos han de actuar por su interacción con ellas. A lo largo de capítulos anteriores y en el presente capítulo se hace amplia referencia a la clasificación en tipos y subtipos de receptores sensibles a un neurotransmisor determinado, como medio de entender ciertas peculiaridades de afinidad y acción de fármacos agonistas y antagonistas. Dentro de la visión global de este capítulo, vale la pena señalar que pequeñas modificaciones en la naturaleza de un transmisor dentro de una neurona (p. ej., modificación en la longitud de un neuropéptido), representan grandes cambios en la afinidad por un subtipo determinado, con lo que cambia el receptor activado y, por consiguiente, la función ejecutada. Es otro modelo de que dispone la neurona para modular su información.

4. Anatomía neuroquímica del SNC

En razón de todo lo expuesto, resulta imprescindible conocer los principales sistemas neuroquímicos del SNC. Ello requiere identificar tanto los grupos neuronales que poseen un determinado neurotransmisor o neuromodulador y sus proyecciones, como localizar y tipificar los receptores específicos tributarios de dicho transmisor. Para ello es preciso contar con la selectividad de los métodos. Ésta se inició con la tinción de la acetilcolinesterasa como elemento marcador de sistemas colinérgicos, a la que siguieron el método de fluorescencia inducida por formaldehído para identificar catecolaminas y serotonina y, posteriormente, el método de fluorescencia para detectar las enzimas implicadas en la síntesis de estas monoaminas, pero la técnica inmunohistoquímica ha permitido progresar con rapidez en la detección de elementos proteicos: sean las enzimas sintetizantes de neurotransmisores, sean los propéptidos y sus derivados que se constituyen como neuropéptidos. La combinación de estos métodos con las técnicas de lesiones selectivas y de seguimiento retrógrado y anterógrado con el método de la peroxidasa de rábano permite visualizar, con precisión cada vez mayor, la distribución de los múltiples sistemas neuroquímicos. La técnica de tomografía por emisión de positrones proporciona, finalmente, la posibilidad de

analizar *in vivo* el estado de determinados neurotransmisores en el propio ser humano.

En cuanto a los receptores, las técnicas de fijación de radioligandos han permitido detectar y cuantificar diversos sitios de reconocimiento; la técnica ha mejorado notablemente al desarrollar los métodos autorradiográficos *in vitro,* que permiten una mejor visualización y la cuantificación mediante aplicación de sistemas de computarización. La tomografía por emisión de positrones permite, igualmente, visualizar y cuantificar *in vivo* en el ser humano determinados tipos de receptores.

Por último, la técnica de hibridación *in situ* proporcionada por la biología molecular, combinada con la inmunocitoquímica y la autorradiografía, está facilitando conocer aún mejor la identificación y la distribución de los ARNm codificadores de las respectivas proteínas: sean los neurotransmisores de carácter peptídico, las enzimas sintetizadoras de neurotransmisores, las moléculas receptoras o las subunidades de estas moléculas en sus múltiples variantes. El enriquecimiento que esta técnica ofrece al conocimiento de los procesos neuroquímicos de la transmisión nerviosa en el SNC es incalculable.

En los apartados sucesivos se revisa, de forma muy resumida, la situación de los principales sistemas de neurotransmisión por monoaminas, por aminoácidos y por neuropéptidos, y se hace una breve referencia a otros sistemas, como los purinérgicos y NO. Existen ya detallados volúmenes en los que se expone exhaustivamente la anatomía neuroquímica del SNC.

Por último y aunque no se trate propiamente de neurotransmisores, se introduce una breve descripción de los factores de crecimiento y diferenciación neural, porque son sustancias de interacción neuronal de indudable trascendencia para comprender la existencia de tan rica variedad de células nerviosas y sus conexiones, y sus posibilidades de desarrollo, mantenimiento y regeneración.

5. Funciones de los sistemas neuroquímicos

Existe un lógico deseo de correlacionar una vía neuroquímica concreta con una función fisiológica nerviosa determinada y específica. Algunos métodos y resultados pueden favorecer determinadas propuestas, pero en su conjunto las conclusiones que se obtienen son vagas o se encuentran escasamente sustentadas. Hay algunos casos en que la concreción y selectividad de una determinada vía neuroquímica permite establecer una buena correlación entre química y función; el más característico es la participación dopaminérgica en el control del movimiento, con evidente repercusión en la enfermedad y la terapéutica (v. cap. 30). Pero esto es excepcional. Ningún sistema neurotransmisor actúa de forma aislada sino en interacción múltiple con otros muchos sistemas.

Bien es verdad que existen sistemas, especialmente de carácter monoamínico, que tienen una disposición estructural que les permite influir sobre amplias áreas corticales y dispersos núcleos cerebrales, llegando a ser considerados *sistemas de modulación difusa.* No es de extrañar, por lo tanto, que repetidas veces sean implicados en funciones que exigen la participación conjunta de varios sistemas cerebrales. En estados funcionales como la vigilia, la atención, la memoria o el estado de fondo que mantiene un determinado tono afectivo, es posible que dichos sistemas de modulación difusa contribuyan a mantener una actividad de base estable que sirva de fundamento para que ese estado funcional se pueda desarrollar. Pero sobre esta actividad basal los múltiples sistemas neuroquímicos de localización más restringida modularán y modificarán la actividad de base, originando así la rica tonalidad con que se expresan las múltiples funciones del cerebro.

II. SISTEMAS MONOAMÍNICOS

1. Sistema colinérgico

Los mecanismos fundamentales de la síntesis y la transmisión de acetilcolina se explican en el capítulo 13. La detección de neuronas colinérgicas en el SNC se consigue, principalmente, mediante técnicas de inmunohistoquímica que detectan la existencia de la enzima sintetizante colinoacetiltransferasa y la enzima metabolizadora acetilcolinesterasa, en combinación con lesiones específicas de diversos núcleos y vías. Entre las vías más importantes caben destacar las siguientes:

a) Proyecciones desde los núcleos telencefálicos magnocelulares hasta la corteza cerebral. La fuente principal de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se halla en un grupo extenso de células telencefálicas basales que se encuentran próximas al *globus pallidus* y que se extienden desde el nivel del tubérculo olfatorio hasta el del cuerpo geniculado lateral, formando el denominado núcleo basal de Meynert. También se encuentran células colinérgicas en otros núcleos basales, como la rama vertical de la banda diagonal de Broca, el núcleo entopeduncular, el putamen ventral y la formación reticular mesencefálica (fig. 24-1).

Los diversos núcleos originan proyecciones colinérgicas que inervan áreas corticales diferentes, si bien la distribución topográfica de los patrones de proyección es compleja y presenta abundantes superposiciones. Aunque la proyección de cada sistema celular, considerada como un todo, tiene una distribución extensa, la proyección de cada célula en particular se limita a un área bien circunscrita y determinada.

La manera en que se distribuyen las terminaciones colinérgicas dentro de la corteza varía de un área a otra. En la corteza motora de la rata las fibras al parecer se distribuyen de modo homogéneo a lo largo de las distintas capas, mientras que en la corteza sensitiva aparece mayor densidad de terminaciones en la capa V y algo menor en las capas IV y VI. Todas estas terminaciones entran en

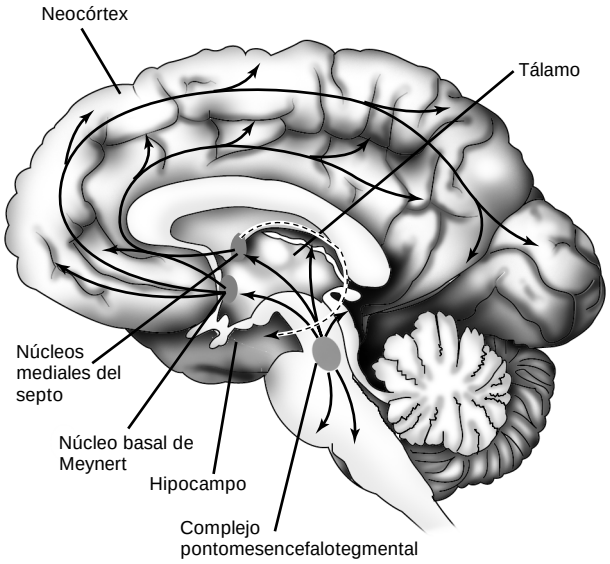


Fig. 24-1. Principales sistemas colinérgicos en el cerebro humano. El originado en el telencéfalo basal (núcleo de Meynert y núcleos mediales del septo) proyecta de forma muy extendida a la corteza cerebral y al hipocampo. El complejo pontomesencefalotegmental proyecta al tálamo, mesencéfalo y núcleos del tronco cerebral.

contacto sináptico con las dendritas, tanto apicales como basilares, de las neuronas piramidales, así como con los cuerpos neuronales de las neuronas no piramidales.

b) Vía septohipocámpica. Tiene su origen en neuronas del *septum* medial y del núcleo del tracto diagonal de Broca, y proyecta a lo largo de las fimbrias hasta el hipocampo en sus áreas CA2 y CA3, y en la región hiliar del área dentada. Las fibras terminales en CA2 y CA3 parece que se agregan en el *stratum oriens y* en el *stratum radiatum,* observándose la mayor densidad de terminaciones en las zonas próximas a las células piramidales. Dentro del área dentada, las terminaciones colinérgicas se localizan en dos bandas, justo por encima y por debajo de la capa de células granulares, formando sinapsis con las dendritas de las células piramidales y granulares.

c) Neuronas colinérgicas intrínsecas en el estriado, la corteza y el hipocampo. El caudado y el putamen son los núcleos del SNC más ricos en acetilcolina y en receptores muscarínicos; el *globus pallidus,* en cambio, carece de elementos colinérgicos. Las neuronas son intraestriatales de axón corto y su actividad está modulada en parte por vías descendentes activadoras de origen cortical (quizá glutamatérgicas) y por la vía dopaminérgica de origen nígrico (v. cap. 30); sin embargo, numerosas neuronas colinérgicas no reciben aferencias dopamínicas.

La corteza cerebral contiene neuronas colinérgicas intrínsecas, que corresponden aproximadamente al 30 % de contenido total en términos de colinoacetiltransferasa cortical. No son de naturaleza piramidal sino interneuronal y algunas de ellas incluyen acetilcolina junto con el péptido intestinal vasoactivo (VIP). De hecho, el 80 % de las neuronas poseedoras de VIP contienen acetilcolina. También el hipocampo incorpora neuronas colinérgicas intrínsecas, si bien su topografía no se encuentra aún suficientemente caracterizada.

d) Complejo pontomesencefalotegmental. Los grupos celulares se encuentran en el mesencéfalo caudal y en el tegmento pontino rostral: núcleos tegmentales pedunculopontino y dorsolateral, y núcleo parabigémino. Proyectan al *tectum* (sobre todo el tubérculo cuadrigémino superior), tálamo, globo pálido, núcleo interpeduncular, *locus coeruleus,* núcleos del rafe, núcleos cerebelosos profundos, formación reticular y núcleos motores de los pares craneales (III-VII y IX-XII).

e) Neuronas de los núcleos motores craneales y espinales que inervan músculos, y neuronas de los núcleos parasimpáticos y simpáticos craneales y espinales que son origen de fibras preganglionares.

Los receptores muscarínicos se distribuyen a todo lo largo de la profundidad de la corteza, aunque presentan cierta organización laminar, con densidades ligeramente más altas en las láminas externas (I-III) que en las internas (IV-VI). Excepciones a este patrón laminar son la corteza visual primaria, donde el número de receptores muscarínicos es especialmente alto en la lámina IV_{β}, y la corteza entorrina media, donde existe mayor densidad en las láminas intermedias. El nivel de densidad de receptores muscarínicos en la corteza se mantiene sin grandes variaciones independientemente del área cortical analizada. De igual forma, a todo lo largo de ella predomina el subtipo de receptores muscarínicos M_1 sobre el M_2 (el 70 % frente al 30 %), aunque esta predominancia es menos marcada en las láminas profundas que en las superficiales.

En cuanto a la amígdala, presenta una densidad importante de receptores muscarínicos, en su mayor parte del tipo M_1. En el cerebro humano, aunque no existen grandes diferencias entre los núcleos amigdalares, son los núcleos anterior, basal accesorio, granular y la porción interna del cortical los que cuentan con mayor número de estos receptores, en tanto que el núcleo medial y la parte externa del cortical no disponen de tantos. En el cerebro de rata, la localización es comparable en términos generales, aunque la distribución nuclear ofrece ligeras variaciones.

El hipocampo se halla densamente poblado de receptores muscarínicos, los cuales presentan un claro patrón topográfico de distribución, tanto en el sentido anteroposterior como en el laminar. La densidad de sitios muscarínicos en todas las estructuras hipocámpicas sigue un gradiente rostrocaudal, de forma que para una misma lámina, el número de receptores es el 20 % más alto en su aspecto posterior que en el anterior. Los estratos del área CA1 que corresponden al árbol dendrítico de las células piramidales y granulares (estratos *oriens* y *radiatum* en la rata, y *oriens* y piramidal en el hombre) son, junto con la lámina molecular del área dentada, las zonas más ricas en receptores muscarínicos en el hipocampo, mientras que el estrato *lacunosum-moleculare* posee densidades intermedias. En las áreas CA2 y CA3 se mantiene el patrón topográfico, pero con densidades más bajas que en la CA1. Más del 80 % de los receptores muscarínicos hipocámpicos son del subtipo M_1.

En contraste con la homogeneidad y la abundancia de datos sobre la distribución de los receptores muscarínicos en el cerebro, la información relativa a los receptores colinérgicos nicotínicos resulta considerablemente más escasa, sobre todo en lo referente al cerebro humano. La amígdala es pobre en receptores nicotínicos. En cuanto al hipocampo, esta estructura presenta una localización de los receptores nicotínicos muy circunscrita a la lámina molecular del área dentada, en tanto que en el resto del hipocampo la densidad de estos receptores se revela extremadamente baja. La corteza cerebral se encuentra, en cambio, densamente poblada de receptores colinérgicos nicotínicos. Aunque todas las láminas presentan altas densidades, la mayor riqueza en el cerebro de rata se sitúa en las láminas intermedias III y IV.

1.1. Papel funcional

El sistema colinérgico, por su disposición estructural, pertenece al grupo de los sistemas de modulación difusa. Las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal y del pontomesencéfalo, a través de sus proyecciones directas a la corteza y de sus conexiones talámicas, desempeñan un papel importante en el funcionamiento del sistema reticular activador ascendente, elemento fundamental para mantener un tono general de alerta o de vigilia; al mismo tiempo facilita la excitabilidad de la corteza y modula el procesamiento sensorial. Parece que participa igualmente en algunos estados de sueño como, por ejemplo, la iniciación de la fase de sueño denominada REM (*rapid eye movement,* v. cap. 27).

Una de las funciones más estudiadas ha sido la participación de los sistemas colinérgicos en los procesos de memoria y aprendizaje. Son muy diversos los tipos de memoria y, consiguientemente, las estructuras cerebrales que intervienen en su procesamiento; lo mismo se puede afirmar de las formas de aprendizaje (v. cap. 34). El sistema colinérgico, en especial el que se origina en los núcleos basales telencefálicos (núcleo de Meynert), parece que ejerce una influencia notable en algunos de estos procesos, bien directamente, bien indirectamente al facilitar los sistemas de atención. La pérdida de esta función contribuye a las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 34).

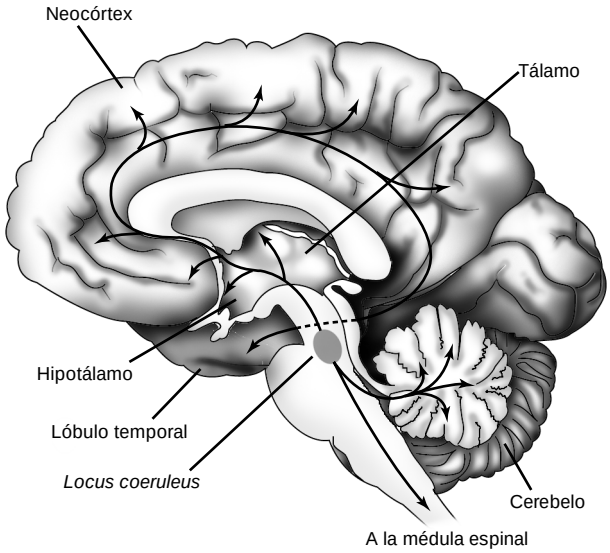


Fig. 24-2. El sistema noradrenérgico de proyección difusa que se origina en el *locus coeruleus* alcanza áreas muy extensas y distantes de todo el SNC, incluida la médula espinal.

2. Sistema noradrenérgico

En el capítulo 15 se detallan los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina. Las neuronas que sintetizan noradrenalina se encuentran en las regiones tegmentales de la protuberancia y el bulbo, inmersas en núcleos que han sido numerados de A1 a A7 tal y como fueron definidos inicialmente en la rata. Desde allí proyectan a todo el SNC, alcanzando terminaciones desde la corteza hasta la médula espinal (fig. 24-2). Además de conectar con elementos neuronales, las fibras inervan también algunos vasos cerebrales, si bien la mayoría de ellos reciben la inervación noradrenérgica de los ganglios cervicales simpáticos (v. VII). Aunque de forma algo simplificada, se distinguen dos grandes vías: la noradrenérgica dorsal, que nace del *locus coeruleus,* y la noradrenérgica ventral, que se origina en varios núcleos pontinos y bulbares.

La vía noradrenérgica dorsal nace en el *locus coeruleus,* asciende en posición ventrolateral hasta la sustancia gris periacueductal, entra en el hipotálamo y llega al *septum.* De allí penetra en el cíngulo, con el que rodea al *corpus callosum.* A lo largo del recorrido emite terminaciones a múltiples núcleos del mesencéfalo (sustancia gris central, núcleo dorsal del rafe y tubérculos cuadrigéminos), del diencéfalo (varias áreas talámicas, por la estría medular a los núcleos habenulares y abundantes núcleos del hipotálamo) y del telencéfalo (núcleos laterales, central y basal de la amígdala, sustancia innominada, hipocampo, áreas corticales cingulada, retrospinal y entorrinal, y todo el neocórtex).

De lo descrito se puede apreciar que, desde un único núcleo, la proyección resulta muy extensa, ya que se distribuye prácticamente por todas las regiones del SNC. Teniendo en cuenta que el *nucleus coeruleus* de cada lado contiene en el ser humano 15.000-20.000 neuronas, se deduce que muchas de ellas han de mostrar un intenso grado de colateralización. Los axones noradrenérgicos se distribuyen por todas las regiones y capas del neocórtex, de forma que una célula del *locus coeruleus* puede llegar a inervar toda una lámina en dimensión anteroposterior, desde la corteza occipital hasta la frontal. De ello se deriva la gran capacidad que este sistema posee para modular la actividad neuronal de manera sincrónica a lo largo del neocórtex.

En términos generales, la densidad de terminaciones noradrenérgicas es máxima en el neocórtex que rodea la cisura central y disminuye conforme se desplaza bidireccionalmente hacia los polos frontal y occipital, pero, dentro de cada región, existen ciertas diferencias tanto en lo que se refiere a la distribución laminar exacta como a la densidad de inervación con terminales noradrenérgicos. El hecho de que existan patrones de inervación claramente diferenciados según las áreas significa que las proyecciones noradrenérgicas a la corteza, al menos en los primates, no son difusas en lo que se refiere a su acción, sino que probablemente ejercen funciones altamente específicas y restringidas dentro de cada circuito cortical.

El *locus coeruleus* proyecta también al cerebelo (tanto a la corteza como a los núcleos centrales) y, en sentido descendente, a algunos núcleos del tronco cerebral y la médula espinal (tanto a las astas anteriores como posteriores).

La vía noradrenérgica ventral se origina en los grupos bulbares A1 y A2, pontinos A5 y A7, que se encuentran inmersos en la formación reticular. Proyecta al mesencéfalo, masivamente al hipotálamo en sus diversos núcleos (sobre todo dorsomedial, periventricular, infundibular, supraóptico, paraventricular y capa interna de la eminencia media) y al telencéfalo (área preóptica y núcleo de la estría terminal). Hay fibras descendentes que, partiendo de estos mismos núcleos, llegan a cen-

tros bulbares y a núcleos de las astas anteriores, posteriores e intermediolaterales de la médula.

En el SNC se encuentran representados todos los subtipos de receptores adrenérgicos descritos en el capítulo 15. Su descripción topográfica detallada rebasa los objetivos de este capítulo. Baste señalar algunas características generales. La corteza cerebral muestra una gran abundancia de α_1 y α_2-adrenoceptores. Los α_1 se encuentran en todas las láminas, pero son particularmente abundantes en la lámina V, seguida de la I, mientras que los α_2 se hallan más en las láminas I y III. La presencia de los α_2 tiene especial significado funcional, ya que son mayoritariamente presinápticos y su activación controla la liberación de noradrenalina. A diferencia de otras especies animales, en la humana existen abundantes α_1 y α_2-adrenoceptores en el hipocampo y la amígdala. Los β-adrenoceptores abundan especialmente en los ganglios de la base, aunque también se aprecian en la corteza central, el hipocampo, la amígdala y otras estructuras.

La extensa y exuberante inervación noradrenérgica central contrasta con la escasez de aplicaciones farmacológicas hasta ahora encontradas. Es posible que ciertos fármacos antidepresivos (v. cap. 32) incrementen la actividad del sistema; algunas acciones sedantes de los neurolépticos (v. cap. 31) e hipotensoras de los activadores de α_2-adrenoceptores (cap. 39) son explicables por su interacción con el sistema noradrenérgico, al igual que ciertas acciones estimulantes y psicomiméticas (v. cap. 33).

2.1. Papel funcional

El *locus coeruleus* es, quizás, el núcleo que con mayor rigor cumple los requisitos para ser considerado el origen de un sistema de modulación difusa, ya que un número relativamente escaso de neuronas proyecta de forma amplísima a un gran número de áreas corticales y núcleos cerebrales. El sistema noradrenérgico parece que influye también sobre el sistema de alerta y vigilancia, pero no en un sentido difuso sino más selectivo, más dirigido a mantener procesos de atención, filtrando al mismo tiempo información sensorial que puede ser distractora.

Asimismo, el sistema interviene también en actividades fásicas englobadas en respuestas intensas ante estímulos con un alto contenido personal: emociones de diverso tono, tanto aversivo (ira o agresión; v. cap. 34) como gratificante (afecto), estímulos estresores, etc. En estas respuestas se implican, además, núcleos encefálicos que regulan respuestas del sistema nervioso autónomo.

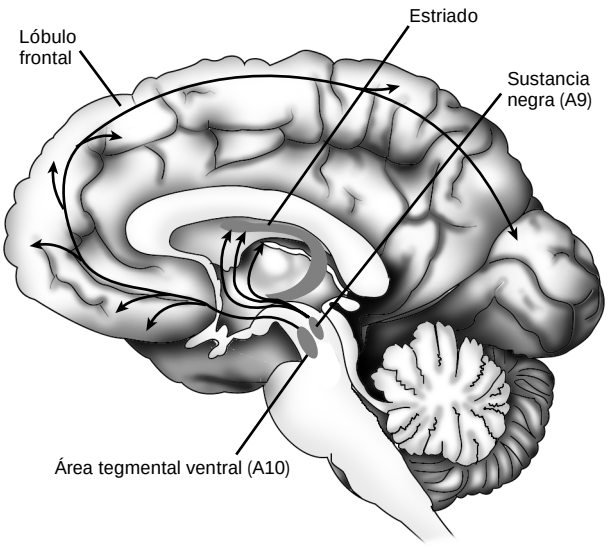


Fig. 24-3. Sistemas dopaminérgicos de proyección difusa que se originan en el mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) y proyectan al estriado, sistema límbico y corteza cerebral.

El sistema noradrenérgico participa también en la regulación de los mecanismos que intervienen en los procesos de alimentación (hambre, saciedad, etc.; v. cap. 55).

3. Sistema adrenérgico

Tiene una distribución mucho más restringida. Existen dos complejos (C1 y C2) celulares en el bulbo y la protuberancia: el C1 es la prolongación rostral del noradrenérgico A1 y se encuentra en la porción ventrolateral del bulbo; el C2 se localiza sobre todo en el complejo dorsal del vago y en el núcleo del tracto solitario; el C3 se encuentra algo más rostralmente que C2. El principal grupo de proyección es el C1, que emite fibras ascendentes y descendentes; las ascendentes proyectan hacia regiones periventriculares y algunos núcleos hipotalámicos y alcanzan el núcleo olfatorio; las descendentes terminan en el asta intermediolateral de la médula.

4. Sistema dopaminérgico

En el SNC el sistema dopaminérgico está constituido por varios elementos de proyección, cuyas fibras son de longitud variable: largas, cortas y ultracortas (fig. 24-3):

a) Sistema nigrostriado: su origen está localizado en la zona compacta de la sustancia negra (A9) y, en menor grado, en A8 (formación reticular mesencefálica), y proyecta amplísimamente al caudado y al *putamen* donde forman una red densa de terminaciones.

b) Sistema mesolímbico: nace principalmente en A10 (área tegmental ventral) y se distribuye por el sistema límbico con excepción del hipocampo: núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, *septum* lateral y núcleo intersticial de la estría terminal.

c) Sistema mesocortical: a diferencia de lo que ocurre en los roedores, este sistema se encuentra muy desarrollado en la especie humana. Desde los núcleos A9 y A10 proyecta hasta las cortezas motoras, premotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensorimotoras y de asociación. Además, y al igual que en los roedores, las terminaciones dopaminérgicas se extienden a las cortezas prefrontal, cingular anterior, insular, piriforme, perirrinal y entorrinal y, más probablemente, a la corteza visual. Dentro de la corteza, las terminaciones son más abundantes en la lámina I, en todas las láminas de las cortezas agranulares (p. ej., motora) y en las láminas I y V-VI de las granulares (p. ej., somatosensorial y asociativas).

d) Vías cortas: son la tuberohipofisaria, que nace en el hipotálamo ventral tuberobasal e inerva la eminencia media y el lóbulo intermedio de la hipófisis, y la incertohipotalámica, que conecta el hipotálamo dorsal y posterior con los núcleos laterales septales. También existen pequeñas vías en el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del tracto solitario y la sustancia gris periacueductal.

e) Vías ultracortas: se encuentran en la capa nuclear interna de la retina, como células amacrinas, y en las neuronas periglomerulares del bulbo olfatorio.

En el capítulo 15 quedaron caracterizados los diversos receptores dopaminérgicos D_1 a D_5 (v. también la tabla 3-2). En la especie humana, predominan a todo lo largo del cerebro, salvo excepciones, los D_1 sobre los D_2. Dentro de la subfamilia D_1/D_5, los receptores D_1 predominan en el cerebro. Su mayor densidad se encuentra en las áreas donde termina el sistema nigroestriado y mesolímbico —caudado, putamen, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio y sustancia negra—; niveles menores se aprecian en el pálido medial, núcleo entopeduncular, hipocampo y algunos núcleos de la amígdala y diversas áreas corticales que reciben inervación abundante dopaminérgica. Los receptores D_5 son muy escasos y se encuentran principalmente en el hipotálamo, hipocampo y núcleo parafascicular del tálamo.

En la subfamilia D_2 a D_4, los receptores D_2 se encuentran principalmente, al igual que los D_1, en los lugares a donde proyectan las vías nigroestriada y mesolímbica, antes indicadas. Se aprecian también en el núcleo central de la amígdala, septo lateral, tubérculo cuadrigémino superior, capa molecular del hipocampo y corteza entorrinal. En la hipófisis anterior, los receptores D_2 se encuentran en las células lactotropas (v. cap. 49). El receptor D_3 se encuentra localizado en neuronas de los islotes de Calleja, núcleo *accumbens* anterior, tubérculo olfatorio, núcleo del lecho de la estría terminal y la capa molecular de algunos lóbulos del cerebelo. El receptor D_4 se localiza principalmente en la corteza frontal, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo y amígdala, y no existe prácticamente en el núcleo estriado.

Las neuronas dopaminérgicas poseen abundantes autorreceptores situados en las terminaciones nerviosas y en el soma y las dendritas, de naturaleza D_2 preferentemente. La activación de los autorreceptores provoca inhibición de la liberación de dopamina y reducción de la actividad espontánea de la neurona como consecuencia de la apertura de canales de K^+.

4.1. Papel funcional

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales están íntimamente relacionados con procesos en los que el movimiento y la ejecución de tareas constituyen un elemento clave. En primer lugar, el sistema nigroestriado es esencial en la especie humana para que el movimiento sea realizado de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motóricos bien establecidos (v. cap. 30). En esta acción participan probablemente de forma conjunta la activación de receptores D_1 y D_2; se ha propuesto la existencia de una sinergia entre ambos subtipos, aunque la activación o bloqueo aislados de cada uno de ellos pueden provocar respuestas independientes.

El sistema mesolímbico interviene abundantemente en todos aquellos procesos en que la motivación forma parte esencial de la conducta, sea ésta fisiológica para atender a las necesidades elementales del individuo y de la especie o patológica creada por la hiperestimulación del sistema (p. ej., la drogadicción; v. cap. 33).

A pesar de la indudable eficacia de los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31), se desconoce todavía el papel de los sistemas dopaminérgicos en esta enfermedad y, *a sensu contrario,* en las funciones fisiológicas que mantienen estos sistemas en situación normal. Los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico probablemente contribuyen a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento, la conducta social de apego y demás funciones que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y en otras situaciones patológicas (v. también cap. 34, III).

5. Sistema serotonérgico

La síntesis y liberación de serotonina (5-HT) se explican en el capítulo 19. Dentro del SNC, los núcleos originarios de este sistema se encuentran en la región medial y paramedial, a lo largo del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo, en los denominados núcleos del rafe. Han sido numerados de B1 a B9 siguiendo su distribución en la rata, pero su localización es básicamente similar en las demás especies, incluida la humana (fig. 24-4).

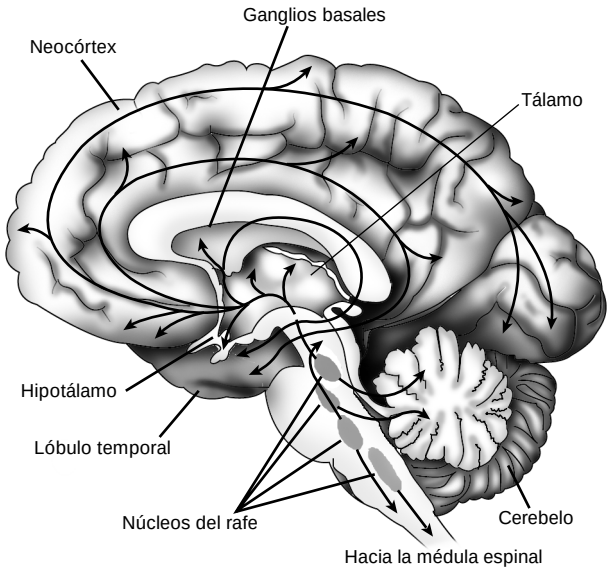


Fig. 24-4. Los sistemas serotonérgicos originados en los núcleos del rafe proyectan extensamente a todo el SNC, incluida la médula espinal.

Las principales vías son las siguientes:

a) La gran vía serotonérgica ascendente ventral: nace principalmente en los núcleos B6 y B8, que forman parte del núcleo central superior de Bechterew, y en el B7 localizado sobre todo dentro del núcleo dorsal del rafe. En su curso a través del mesencéfalo emite proyecciones al núcleo interpeduncular y la sustancia negra; otras llegan a los núcleos habenulares y los centros talámicos medial, parafascicular y de la línea media; hay fibras que alcanzan el hipotálamo lateral, el cuerpo mamilar, el núcleo caudado, el putamen y el neocórtex. Delante del hipotálamo, la vía ascendente ventral se divide en varias proyecciones que alcanzan buena parte del cerebro límbico: α) la región preóptica, el *septum,* el tubérculo olfatorio y el neocórtex frontal; β) por el asa peduncular, el núcleo de la banda diagonal de Broca, la amígdala y la corteza entorrina; γ) el núcleo *accumbens* y las partes anteriores del caudado y el putamen, y δ) a lo largo del cíngulo, hasta el hipocampo.

b) La vía serotonérgica ascendente dorsal: se forma en los grupos celulares B3 que forman parte del núcleo magno del rafe, B5 en los núcleos pontinos del rafe y B6. Proyectan hacia la sustancia gris central mesencefálica y el área hipotalámica posterior. Hay fibras que alcanzan también la superficie ependimaria de los ventrículos cerebrales y los plexos coroideos.

c) La vía serotonérgica que, saliendo de los núcleos B5 y B6, proyecta hacia la corteza cerebelosa y los núcleos profundos del cerebelo.

d) La vía descendente propiobulbar: desde los núcleos B6 a B8 y B3 a B5 proyecta a otros núcleos del tronco: *nucleus coeruleus,* formación reticular bulbar y pontina, núcleo tegmental dorsal y complejo olivar.

e) La vía descendente bulbospinal: desde los núcleos B1 a B3 sigue un curso descendente por los cordones anteriores y laterales de la médula, para terminar en las astas anteriores y posteriores de la médula y en el núcleo intermediolateral.

La inervación serotonérgica de la corteza cerebral y del hipocampo se origina en el núcleo dorsal y en el mediano del rafe. Existen marcadas diferencias en los patrones de inervación entre unas regiones y otras del neocórtex. Las terminaciones serotonérgicas se distribuyen por todo el campo cortical, existiendo la mayor densidad a la altura de la corteza visual y dentro de ésta, en las láminas de la capa IV que reciben aferencias talámicas provenientes del cuerpo geniculado lateral. La corteza sensitiva primaria recibe también una densa aferencia serotonérgica en todas las capas, particularmente en la III y la IV. En cambio, la inervación de la corteza primaria motora muestra baja densidad, siendo mayor la de las capas supragranulares.

En el hipocampo, la inervación alcanza todas las regiones. La densidad es alta en la capa molecular del subículo y de CA1, y en el *stratum* molecular y radiado de CA3. Existe también una lámina densa de terminaciones serotonérgicas en el hilio dentado adyacente a la capa granular.

La clasificación de los diversos tipos de receptores de la serotonina (5-HT) es compleja. En el cerebro humano, el subtipo de receptor 5-HT_{1A} presenta las densidades más altas en las regiones corticales y límbicas, además de en otras áreas troncoencefálicas de gran interés para las funciones vegetativas. En la corteza, las densidades más elevadas se hallan sobre las láminas externas (I y II), en tanto que las internas son pobres en este subtipo de receptor serotonérgico. En cuanto al hipocampo, es el área donde se encuentran las mayores concentraciones de sitios 5-HT_{1A} en todo el cerebro, con densidades muy altas en el campo CA1, especialmente en los estratos piramidal y *lacunosum-moleculare,* y mucho más bajas en el CA3. El estrato molecular del giro dentado contiene un nivel intermedio de receptores. La amígdala también presenta importantes densidades de sitios 5-HT_{1A}, especialmente en los núcleos anterior, granular y cortical.

De los restantes subtipos de receptores 5-HT_1, el 5-HT_{1B} no está presente en la especie humana y el 5-HT_{1C} está localizado de forma casi exclusiva en una región extraneuronal, los plexos coroideos, con densidades muy escasas en algunas áreas cerebrales, como el neocórtex interno y los estratos internos del área CA1 hipocámpica. Por lo que respecta al subtipo de receptor 5-HT_{1D}, su presencia es mayoritaria, desde el punto de vista global, en el cerebro humano, pero su densidad en las áreas límbicas alcanza sólo un rango intermedio. En la corteza, este subtipo es relativamente abundante en las láminas internas (IV-VI), mientras que el hipocampo es una estructura relativamente pobre en receptores 5-HT_{1D}.

En contraste con la amplia distribución regional de los receptores de la categoría 5-HT_1, los receptores 5-HT_2 son fundamentalmente corticales. El patrón laminar predominante presenta densidades muy altas en las láminas III y V, y densidades importantes aunque más moderadas en las otras capas corticales. Esta distribución laminar se mantiene constante a lo largo de toda la isocorteza, pero no en la corteza cingular, donde los receptores 5-HT_2 se concentran en una franja intermedia correspondiente a las láminas III y IV. El hipocampo contiene densidades bajas de estos receptores, distribuidos de forma más o menos uniforme a lo largo de los diversos estratos del área CA1 y del área dentada. En cuanto a la amígdala, la presencia de los receptores 5-HT_2 ocupa un rango intermedio, con una ligera predominancia en el núcleo lateral.

Los receptores 5-HT_3 se distribuyen abundantemente en el sistema nervioso autónomo y entérico, localizados en las terminaciones nerviosas de carácter sensitivo. En el SNC se encuentran preferentemente en el área postrema, la corteza entorrinal, la amígdala y los núcleos del tronco cerebral: el núcleo del tracto solitario y los núcleos sensoriales del vago y del trigémino. Su presencia es muy escasa, en cambio, en la corteza cerebral, cuerpo estriado y diencéfalo. El bloqueo farmacológico de estos receptores es tratado en los capítulos 19 y 44.

Los receptores 5-HT_4 se encuentran situados también en el sistema nervioso periférico (muy especialmente en el sistema entérico, v. cap. 44) y en el SNC; su densidad es alta en el pálido, tubérculo olfatorio, sustancia negra y núcleo caudado, y menor en hipocampo y corteza cerebral.

5.1. Papel funcional

La disposición estructural del sistema serotonérgico en el SNC cumple también a la perfección el papel asignado a un sistema de modulación difusa, ya que desde unos pocos núcleos situados en el rafe del tronco cerebral proyecta sus largas prolongaciones prácticamente hacia todas las estructuras del SNC, desde la corteza hasta la médula espinal.

Los axones serotonérgicos muestran dos patrones morfológicos diferentes. El sistema D, que se origina pricipalmente en el núcleo dorsal del rafe, consiste en la existencia de fibras finas y muy ramificadas que poseen varicosidades fusiformes; el sistema M, que tiene su origen en el núcleo medial del rafe, presenta ramas más gruesas que sólo se ramifican cuando llegan a su porción terminal, mostrando entonces varicosidades gruesas y esféricas. Esta forma dual de proyección puede tener su correlato funcional. Mientras que el sistema M puede corresponder a una forma más convencional de transmisión somatodendrítica, el sistema D transmitiría en forma menos convencional, en el sentido de que la 5-HT liberada de su varicosidad no encontraría de forma inmediata la membrana postsináptica sobre la cual habría de actuar sino que tendría que avanzar cierta distancia antes de encontrar su receptor. La transmisión por el sistema D originaría unos cambios masivos y simultáneos de los niveles tisulares de 5-HT en amplios sistemas cerebrales.

El sistema serotonérgico al parecer desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del tono interno afectivo y del tono vital, de forma que las alteraciones del sistema en su proyección cortical y límbica pueden ser responsables de los trastornos depresivos, ciertas formas de ansiedad, cuadros obsesivo-compulsivos, ideación suicida (v. cap. 32), o de la agresividad expresada consigo mismo o hacia otras personas (v. cap. 34, III).

Las proyecciones hipotalámicas regulan la secreción hipotálamo-hipofisaria, así como los sistemas que controlan la ingesta de alimentos (v. cap. 55). Los sistemas mesencefálicos y troncoencefálicos de proyección espinal participan en el control de diversas funciones, entre las que destacan la regulación del vómito (v. cap. 44) y la transmisión nociceptiva (v. fig. 25-3).

6. Sistema histaminérgico

Los estudios inmunocitoquímicos y de hibridación *in situ* han conseguido identificar la existencia y la distribución de un sistema histaminérgico en el SNC, a partir de la detección de la enzima específica de

síntesis de la histamina, la histidina-descarboxilasa (v. cap. 19). Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas están concentrados en el hipotálamo, particularmente en el núcleo tuberomamilar, donde forman diversos grupos. Muchas de estas neuronas expresan también otros neurotransmisores (p. ej., noradrenalina, met-encefalina-Arg-Phe, sustancia P o GABA) o enzimas relacionadas con sustancias neuroactivas (p. ej., MAO B, glutamatodescarboxilasa, etc.).

Las neuronas proyectan extensamente a todo el SNC, desde la corteza cerebral hasta la médula; las proyecciones ascienden a lo largo del fascículo prosencefálico medial y la superficie ventral del hipotálamo, y descienden a través de la sustancia gris del mesencéfalo y la parte dorsal del rombencéfalo. Las terminaciones histaminérgicas se localizan, con una densidad decreciente, en hipotálamo, *septum* y tálamo, corteza cerebral, ganglios basales, complejo amigdalino, tubérculos cuadrigéminos, bulbo olfatorio, hipocampo, *tegmentum,* bulbo, cerebelo y médula espinal. Sus proyecciones, además, alcanzan a células gliales y a los vasos sanguíneos incluidos los capilares.

Se han identificado también en el SNC los tres tipos de receptores histamínicos (v. cap. 19); por el sistema PET incluso se ha descrito la distribución de receptores H_1 en la especie humana. La distribución de cada receptor es muy extensa por todo el SNC.

Se ha implicado al sistema histaminérgico en diversas funciones: estado de vigilia, diversas manifestaciones de conducta, funciones neuroendocrinas y vegetativas, modulación de la función vestibular y analgesia.

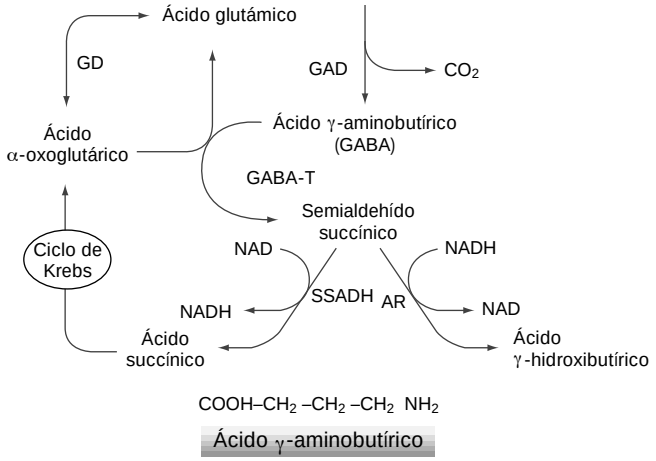


Fig. 24-5. Vías de síntesis y metabolismo del GABA. AR: aldehído-reductasa; GABA-T: GABA-α-oxoglutarato-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GD: ácido glutámico-deshidrogenasa; SSADH: semialdehído succínico-deshidrogenasa.

III. SISTEMAS POR AMINOÁCIDOS

1. Transmisión GABA

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es el prototipo de los aminoácidos que ejercen una poderosa función inhibidora en el SNC. Se encuentra ampliamente extendido por todo el SNC, si bien de forma irregular, desde la corteza hasta la médula espinal.

Pueden distinguirse dos tipos de proyección GABAérgica: *a)* de largo alcance, característica de la corteza cerebelosa, *globus pallidus,* sustancia negra *(pars reticulata)* y núcleo reticular del tálamo, y *b)* de corto alcance, en forma de interneuronas de axón corto que actúan localmente sobre neuronas próximas. Ambos sistemas son inhibidores y controlan la actividad de sistemas excitadores de forma que el aumento o la reducción del tono GABAérgico se traduce, respectivamente, en una disminución o aumento de la actividad excitadora. La acción de la neurona de axón corto permite, asimismo, que su regulación se circunscriba a un grupo reducido de neuronas.

Podría decirse, dada la amplia distribución del sistema GABA, que cualquier función del SNC —sensitivomotriz, vigilia, memoria, atención o emoción— está sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA. Su eliminación general conlleva el descontrol del sistema, teniendo en las convulsiones su máxima expresión, mientras que su activación generalizada determina la depresión, también generalizada, con sueño y coma. Por el contrario, la modulación del sistema GABA en estructuras y sistemas concretos constituye la base de actuaciones farmacológicas de indudable beneficio terapéutico (v. más adelante).

La síntesis del GABA tiene lugar a partir del ácido glutámico (fig. 24-5), merced a la acción de la ácido glutámico-descarboxilasa (GAD), una enzima específica cuya actividad es el factor limitante de la síntesis. El GABA es metabolizado por la GABA-transaminasa (GABA-T) que origina semialdehído succínico y regenera el glutámico a partir del ácido α-cetoglutárico; el semialdehído succínico se puede convertir en ácido succínico que entra en el ciclo de Krebs y se vuelve a formar α-cetoglutarato o se convierte en ácido γ-hidroxibutírico. La existencia de GAD constituye un importante marcador para identificar a las neuronas GABA.

El GABA es liberado en la terminación nerviosa por un mecanismo exocítico dependiente de Ca^{2+}, aunque también cabe la posibilidad de que exista un mecanismo no exocítico. Al igual que ocurre con otros neurotransmisores, el GABA es recaptado en la membrana de su terminación por un sistema de transporte en que se han detectado un componente de alta afinidad y otro de baja afinidad. El transportador de alta afinidad es una glucoproteína que utiliza la energía liberada por la bomba de Na^+ para cotransportar Na^+ y Cl^- (v. cap. 3, I, B). Se han clonado dos subespecies de transportadores, el GAT-A y el GAT-B; el primero actúa en neuronas y glia mientras que el segundo sólo lo hace en neuronas.

La morfología de las neuronas GABA resulta también extraordinariamente diversa, como debe ser su función. Su tamaño es variable: microneuronas, neuronas espinosas de tamaño medio y neuronas gigantes. En cuanto a la forma, pueden ser bipolares, fusiformes, multipolares, espinosas y sin espinas. Muchas de las neuronas GABA son neuronas de circuito local; esto significa que actúan localmente sobre neuronas muy próximas, comportándose como interneuronas. Su función, pues, resulta muy precisa y concreta. En estructuras estratificadas, como son las de la corteza cerebral, la cerebelosa o el hipocampo, cada capa posee sus propias neuronas GABA de circui-

tos locales, con una morfología propia. Numerosas neuronas GABAérgicas de la corteza cerebral y del hipocampo contienen, además, transmisores de carácter peptídico, como por ejemplo colecistocinina, somatostatina, neuropéptido Y y péptidos opioides. Es frecuente, por lo tanto, la existencia de cotransmisión en la inervación GABA, sin que se conozca todavía el papel que los péptidos pueden desempeñar como moduladores de la acción GABA.

Hay numerosas neuronas GABAérgicas en el estriado, el *globus pallidus y* la sustancia negra (zona reticulada), que conforman uno de los importantes sistemas eferentes del estriado (v. cap. 30); son neuronas GABA las células de Purkinje del cerebelo, así como algunas de las pequeñas interneuronas cerebelosas que conectan con las células de la corteza cerebelosa. Se encuentran también en el bulbo olfatorio, el núcleo cuneado, el hipocampo, el *septum* lateral, en la corteza cerebral y los núcleos vestibulares, en el asta dorsal y ventral de la médula espinal, en núcleos diferenciados del troncoencéfalo y en el hipotálamo, donde el GABA se puede comportar como neurotransmisor inhibidor o incluso ser vehiculado desde la eminencia media hacia la hipófisis.

El papel funcional del GABA es eminentemente inhibidor. Su acción puede tener lugar en múltiples sitios de la neurona, de acuerdo con el tipo de sinapsis que se establezca. De este modo puede producir inhibición presináptica y postsináptica, inhibición local (recurrente) y lateral, así como fenómenos de desinhibición cuando existen varias neuronas inhibidoras en serie.

La inhibición *postsináptica* conlleva la apertura del canal de Cl^- en la membrana postsináptica con entrada masiva de este ion e hiperpolarización de la célula. Sin embargo, en la inhibición *presináptica* que se aprecia en las terminaciones de las neuronas sensoriales primarias, la activación del receptor $GABA_A$ axónico provoca un fenómeno de despolarización porque el equilibrio de Cl^- en ese caso provoca la salida del ion en lugar de la entrada; esta despolarización local de la terminación nerviosa hace que disminuya la liberación del neurotransmisor, ya que en estas condiciones de despolarización es menor la entrada de Ca^{2+}.

Los receptores sobre los que el GABA actúa son de dos tipos, A y B, cuya estructura molecular y sistemas efectores puestos en juego tras su activación se han descrito en el capítulo 3. Cabe destacar que el receptor $GABA_A$ está asociado al canal de Cl^- y forma parte de un magno complejo que permite la acción alostérica de numerosos fármacos, mientras que el $GABA_B$ está asociado a proteínas $G_{i/o}$ y, a través de ellas, a varios sistemas efectores (v. tablas 3-1 y 3-2). En la tabla 24-1 se indica el perfil farmacológico de ambos tipos de receptores.

La distribución de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ en el SNC es bastante coincidente, aunque en la mayor parte de las regiones cerebrales predomina el $GABA_A$. Son extraordinariamente abundantes en la corteza cerebelosa, en particular en las capas granular y molecular. Están ampliamente representados en el tálamo, el hipocampo, la corteza cerebral, los núcleos de la base, los núcleos del tronco y la médula espinal en sus diversas capas. Dentro de la corteza, destaca su presencia en la capa 4C de la corteza visual; en el resto de la corteza, es mayor su presencia en las capas II y III que en la I y la IV-VI. Ahora bien, las subunidades que componen los receptores $GABA_A$ y sus respectivas variantes muestran una enorme variabilidad en su distribución dentro del SNC, según se ha podido comprobar con técnicas de hibridación *in situ.* Pero la estructura pentamérica de receptor $GABA_A$ más abundante en el SNC (de la rata) es la que contiene 2 subunidades α_1, 1 β_2 y 2 γ_2 (43 %), especialmente en las interneuronas del hipocampo y de la corteza cerebral y en las células de Purkinje. Otras combinaciones son la $\alpha_2\beta_{2/3}\gamma_2$ (hipocampo y médula espinal, 18 %) y $\alpha_3\beta_x\gamma_3$ (neuronas colinérgicas y monoaminérgicas, 17 %). La fijación de las benzodiazepinas con alta afinidad al receptor y la sensibilidad funcional a este grupo de fármacos (v. cap. 26) exige la presencia de una subunidad γ (especialmente la γ_2) junto con la α y la β.

Lo mismo sucede con los componentes del receptor que fija a un ligando particular (p. ej., las benzodiazepinas). Todo ello determina que el análisis de la distribución de receptores GABA en el SNC sea particularmente complejo, sobre todo cuando se ha de relacionar su activación con una determinada función (v. cap. 26).

La actividad funcional del sistema GABAérgico es enormemente amplia y variada como corresponde a su extraordinaria ubicuidad. Interviene en el control del movimiento, a través de las vías eferentes GABAérgicas del sistema de ganglios basales (pálido y sustancia negra, v. fig. 30-1). El control inhibidor generalizado evita o reprime la hiperactividad focal; de ahí su papel en la patogenia y control de las epilepsias (v. cap. 29). Es responsable de múltiples acciones inhibidoras circunscritas que pueden tener que ver con reducciones de función (p. ej., memoria, transmisión dolorosa y tono muscular). El incremento de la actividad GABAérgica conseguido mediante fármacos explica las acciones hipnóticas (v. cap. 27), ansiolítica y amnésica (v. cap. 26), así como la de algunos anestésicos generales (v. cap. 28), fármacos antiespásticos (v. cap. 30, VIII) y antiepilépticos (v. cap. 29).

Tabla 24-1. Perfil de actividad sobre los receptores GABA

	$GABA_A$	$GABA_B$
Sistema efector	Canal de Cl^-	Proteína $G_{i/o}$
Agonistas		
GABA	Potente	Potente
Muscimol	Potente	Débil
Baclofeno	Débil	Potente
Antagonistas		
Bicuculina	Potente (competitiva)	Inactiva
Picrotoxina	Potente (no competitiva)	Inactiva
Penicilina	Baja potencia, bloquea ionóforo Cl^-	?

2. Glicina

Se considera clásicamente que la glicina es el principal neurotransmisor inhibidor en el tronco cerebral y la médula espinal, mientras que el GABA lo es en regiones más superiores del sistema nervioso. De hecho, la glicina abunda particularmente en la médula espinal y más en las astas anteriores que posteriores, sobre todo en los segmentos cervicales y lumbares coincidiendo con el origen de las grandes raíces motoras y en los núcleos motores de los pares craneales. Sin embargo, existe también GABA en la médula espinal y glicina en regiones superiores del SNC.

La glicina es sintetizada en el propio organismo (no es un aminoácido esencial), pero también es recaptada por un sistema de alta afinidad en la médula y el bulbo, a diferencia de otras regiones del SNC en las que la captación presenta baja afinidad. Aunque la glicina puede fluir de la neurona, existe un proceso de liberación provocado por la estimulación nerviosa y eléctrica, y por la alta concentración de K^+, proceso que es Ca^{2+}-dependiente.

El receptor de glicina (GlyR) y sus subtipos han sido descritos en el capítulo 3. En el adulto, la isoforma α predominate es la x_1. La farmacología del receptor glicinérgico se ha desarrollado en buena parte merced a la disponibilidad de un antagonista específico, la **estricnina,** alcaloide obtenido de la semilla de *Strychnos nux vomica.* La estricnina se fija selectivamente a la isoforma α_1 y compite selectivamente en la fijación de la glicina al receptor. Por este motivo, la estricnina sirve para identificar en el SNC la existencia de los GlyR que contienen la isoforma α_1, no así la de los que contienen la α_2. En la médula espinal, los receptores están en las láminas I, II, V y VII; hay también los núcleos bulbares y pontinos, y en menor grado en mesencéfalo, tálamo y corteza.

El papel fundamental del sistema glicinérgico al parecer es el control de la sensibilidad sensorial y de la función motora. De hecho, su bloqueo con estricnina provoca hipersensibilidad a la excitación sensorial (visual, táctil o acústica) y un exceso de respuesta motora que termina expresándose en forma de convulsiones. Esta función del sistema glicinérgico se ha visto confirmada por el análisis genético de la «enfermedad del sobresalto» (hiperekplexia o enfermedad de Kok), una enfermedad genética heredable que consiste en que un estímulo intenso repentino de diverso carácter sensorial desencadena rigidez muscular. La enfermedad recuerda otra alteración que aparece en animales, por ejemplo, el ratón espasmódico. En ambos casos existe una mutación en el gen que codifica la subunidad α_1 del GlyR, razón por la cual disminuye la sensibilidad a la glicina y, por lo tanto, su función inhibidora sobre las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. En otra alteración genética murina, la del ratón espástico, el trastorno genético está en el gen que codifica la subunidad β provocando una disminución de la expresión de esta subunidad y de la agregación para formar el complejo receptorial.

3. Aminoácidos excitadores: glutamato y aspartato

El glutamato está abundantemente distribuido por todo el SNC, desde la corteza hasta la médula espinal, así como en algunos sistemas periféricos. De hecho, la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras en el SNC utilizan el glutamato como neurotransmisor. El glutamato es sintetizado a partir del α-cetoglutarato formado en el ciclo de Krebs, mediante un proceso de transaminación por el que se transfiere un grupo amino donado por un aminoácido (en cerebro, generalmente la alanina) bajo la acción de aminotransferasas. El glutamato también puede ser formado a partir de la glutamina bajo la acción la enzima mitocondrial glutaminasa; pero esta glutamina proviene de astrocitos vecinos que, habiendo captado el glutamato liberado por la terminación glutamatérgica, lo transforman en glutamina mediante la acción de la glutamina sintetasa y posteriormente la transfieren a la terminación glutamatérgica (fig. 24-6).

El glutamato es liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} y posteriormente es captado en la membrana terminal por un transportador de alta afinidad (K_m = 10-40 μM), pero baja especificidad, ya que transporta también otros aminoácidos de carácter ácido. Como ocurre con los demás sistemas de captación estudiados, el transporte está asociado al gradiente electroquímico de Na^+ creado por una ATPasa-Na^+/K^+. Se asocia la entrada de 1 Glu^- y 2 Na^+ con la salida de 1 K^+ y 1 HCO_3^-. Se han clonado no menos de tres transportadores diferentes (GLAST-1, GLT-1 y EAAC-1), proteínas que poseen entre 6 y 10 segmentos transmembranales, lo que las diferencian de los transportadores de monoaminas (v. cap. 3, I, B).

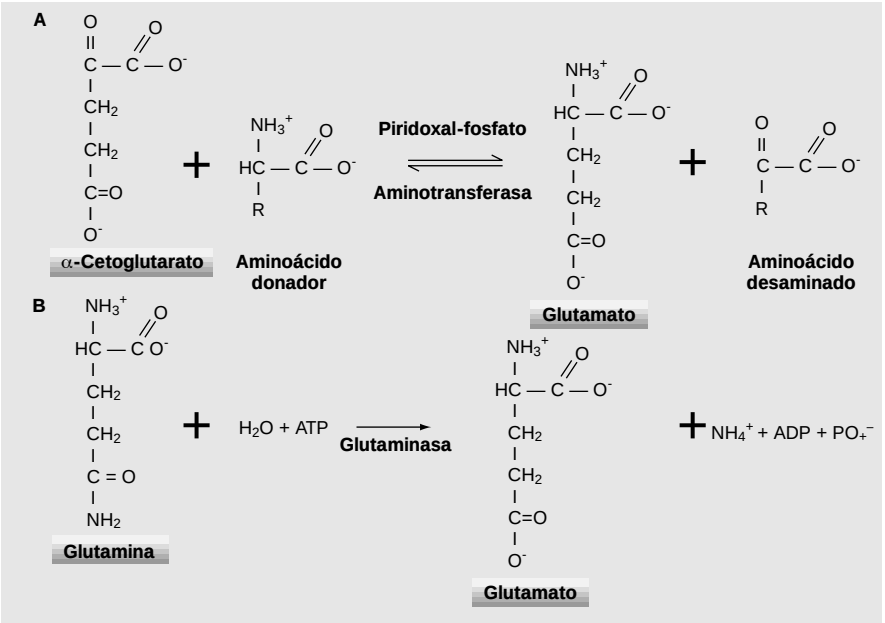


Fig. 24-6. Síntesis del glutamato a partir de: *a)* cetoglutarato por transaminación y *b)* de la glutamina (por la glutaminasa).

Las vías nerviosas que utilizan glutamato son muy numerosas: *a)* vías descendentes largas que se originan en las células piramidales de la corteza y proyectan al estriado, sistema límbico, diencéfalo y estructuras del tronco cerebral; *b)* vías sensoriales aferentes, tanto auditivas que van al ganglio coclear como periféricas que penetran en el asta posterior de la médula espinal; *c)* vías de proyección del hipocampo al septo, neuronas intraestriatales e intrahipocámpicas, fibras paralelas que llevan la información desde las células granulares del cerebelo hasta las de Purkinje, y *d)* interneuronas de la médula espinal.

En el capítulo 3 (I, A, 2.3) se describen los diversos tipos de receptores glutamatérgicos ionotropos (AMPA, kainato y NMDA) y metabotropo. El receptor AMPA es heteromérico, permeable para el Na^+ y el K^+, pero no para el Ca^{2+} debido a un cambio de aminoácidos postranscripcional en la subunidad GluR2, consistente en la sustitución de arginina por glutamina. La activación de los receptores AMPA y kainato presenta una cinética rápida, con rápida despolarización seguida de rápida desensibilización. El receptor NMDA, en cambio, es permeable para Na^+, K^+ y Ca^{2+}, por lo que su activación, además de generar corrientes iónicas, generará otras acciones que son dependientes del aumento intraneuronal de Ca^{2+}: activación de la CM-cinasa II, PKC, PLA_2, activación de la NO-sintasa e inducción de síntesis de derivados del ácido araquidónico, los eicosanoides. Además, el receptor NMDA necesita para ser activado que la región de membrana en que se encuentra sea despolarizada previamente para desplazar el bloqueo ocasionado por Mg^{2+} (v. figura 3-9). Su cinética es lenta, con una desensibilización más lenta que las de los otros receptores ionotropos y está sometida a la regulación de los diversos sitios moduladores que foman parte de su estructura molecular. En cuanto al receptor metabotropo y sus diversos subtipos (mglu1 a mglu8), por su asociación a $G_{q/11}$ o $G_{i/o}$ ocasiona la activación de numerosas cinasas y segundos mensajeros (v. tabla 3-1).

Los variados receptores glutamatérgicos están situados en la membrana de una misma neurona, de forma que la activación de los no NMDA con su consiguiente despolarización, cuando es persistente, termina por activar también el receptor NMDA y el metabotropo, lo que provoca una amplificación en la respuesta efectora a partir de la implicación de los sistemas dependientes de Ca^{2+} (v. más adelante).

3.1. Papel funcional

La acción estimuladora del glutamato se traduce en un amplio espectro de acciones neuronales que van desde la activación mínima necesaria para mantener abierto un circuito o vía de transmisión nerviosa hasta la excitación persistente que termina por manifestarse en una actividad patológica.

La *actividad fisiológica* puede ser: *a)* la que se transmite en condiciones normales o fisiológicas en forma de potenciales excitadores (EPSP) tras excitación de receptores no NMDA y *b)* la actividad que se conoce como *potenciación a largo plazo* (LTP), estudiada principalmente en el hipocampo, pero presente también en otras estructuras, en las que se implican ya receptores NMDA y metabotropos. La LTP es un fenómeno que se caracteriza por el hecho de que una estimulación aferente breve y de alta frecuencia provoca un aumento prolongado (minutos u horas) de los potenciales excitadores postsinápticos. En este proceso, que es claramente dependiente de Ca^{2+}, intervienen mecanismos tanto presinápticos como postsinápticos (fig. 24-7). La intensa estimulación aferente favorece la abundante liberación de glutamato que activa receptores AMPA y kainato, receptores NMDA (directamente o previa despolarización local provocada por la abertura del canal asociado al receptor AMPA) y receptores metabotropos. La activación de receptores NMDA facilita la entrada de Ca^{2+} y la consiguiente activación de CaMKII y otras cinasas, mientras que la activación del receptor metabotropo activa la PLC, con nueva activación de cinasas (muy especialmente la PKC) y la PLA_2 con liberación de ácido araquidónico (v. cap. 3, II, 2.2. y 2.3). Las cinasas, entre otras funciones, fosforilarán receptores AMPA y NMDA, lo que refuerza su presencia y su función. Además, la CaMKII puede activar la NO-sintasa y facilitar la liberación de NO que sale al espacio sináptico, penetra en la terminación presináptica y facilita la liberación de más glutamato. Lo mismo ocurre con los derivados prostanoides del ácido araquidónico que son liberados y estimulan receptores a nivel presináptico. De esta manera, se crean las condiciones para que exista un aumento persistente de transmisión sináptica en la que participan mecanismos presinápticos y postsinápticos. Entre las posibles funciones de la LTP se encuentra su participación en procesos de memoria y aprendizaje.

La *actividad patológica* del glutamato tiene dos líneas principales de expresión: *a)* el exceso de facilitación sináptica capaz de originar focos irritativos que terminan por provocar focos epilépticos (v. cap. 29) y *b)* el exceso de penetración intraneuronal de Ca^{2+} que termina por causar la toxicidad y la muerte de la neurona. Se están realizando notables esfuerzos farmacológicos dirigidos a bloquear estas acciones del glutamato mediante antagonistas de sus receptores, en especial del NMDA.

IV. SISTEMAS POR NEUROPÉPTIDOS

A. PRINCIPIOS GENERALES

El descubrimiento del origen neuronal de la secreción de vasopresina y oxitocina, y de las hormonas hipotalámicas que controlan la secreción de hormonas hipofisarias, abrió el camino para la aceptación de que ciertas sustancias peptídicas podrían comportarse como elementos de comunicación neuronal. Este camino quedó expedito por varios hallazgos que se sucedieron con rapidez: la presencia de las consideradas hasta entonces hormonas hipotalámicas en regiones extrahipotalámicas del SNC, presencia que persistía incluso después de lesionado el hipotálamo; el descubrimiento en el SNC de péptidos capaces de interactuar selectivamente con receptores opioides, y la identificación en el cerebro de péptidos inicialmente descubiertos en la pared gastrointestinal o en glándulas asociadas al aparato digestivo. En la actualidad, el número de péptidos identificados en el SNC de mamíferos continúa creciendo; en la tabla 24-2 se exponen los principales. Aunque el conocimiento sobre sus mecanismos de síntesis, recambio, liberación y función dista mucho del que actualmente poseemos sobre la transmisión por monoaminas o por aminoácidos es imposible sustraerse a la idea de que desempeñan un papel destacado en el proceso de la información interneuronal.

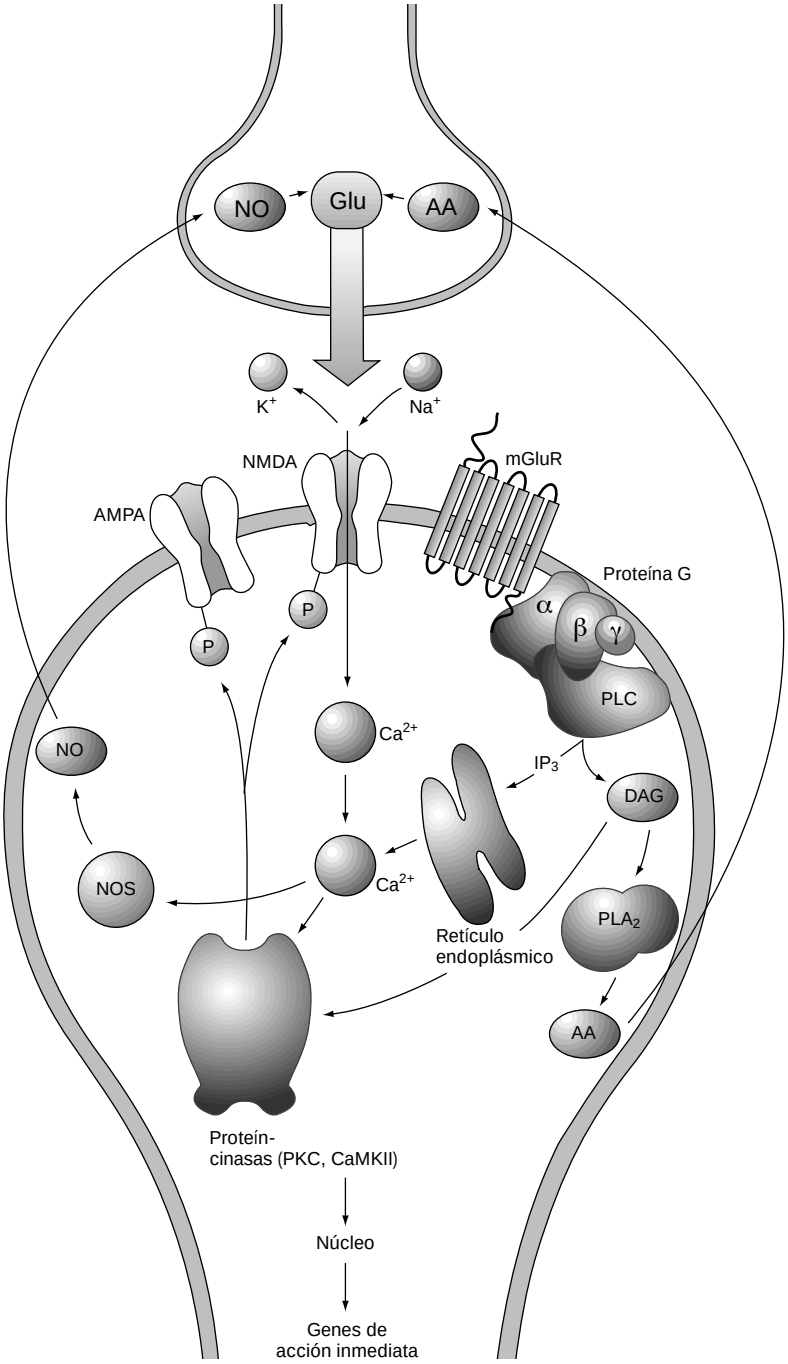


Fig. 24-7. Mecanismos implicados en la LTP a partir de la activación de receptores glutamato (AMPA, NMDA y metabotropos). El Ca^{2+} moviliza diversas cinasas que mantienen funcionantes a los receptores glutamato y activan genes de acción inmediata. Se forman mensajeros con posible acción retrógrada (NO y AA: ácido araquidónico) sobre la terminación presináptica.

Su distribución en el SNC, detectada tanto mediante técnicas de radioinmunoanálisis e inmunocitoquímicas que revelan su existencia en somas y terminaciones neuronales, como mediante el estudio de sus receptores específicos, demuestra para cada neuropéptido una alta especificidad en su localización y en el patrón de arborización y despliegue. Su concentración es muy pequeña (10^3 veces menor que la de monoaminas). Muchos de ellos son liberados por un sistema Ca^{2+}-dependiente y es creciente el número de péptidos de los que se ha conseguido sintetizar análogos agonistas y antagonistas, algunos incluso de naturaleza no peptídica, que están permitiendo profundizar en sus acciones celulares y fisiológicas. De todos modos, la transmisión por péptidos presenta ca-

Tabla 24-2. Principales neuropéptidos aislados en el SNC

Péptidos opioides
Proopiomelanocortina (POMC)
β-Endorfina (1-31), (1-27)
N-acetil-β-endorfina (1-31), (1-27)

Proencefalina A
Met-encefalina
Leu-encefalina
Amidorfina
Metorfamida
Octapéptido
Heptapéptido

Prodinorfina
α-Neoendorfina
β-Neoendorfina
Dinorfina A (1-8), (1-17)
Dinorfina B (rimorfina)
Leumorfina (dinorfina B, 1-29)

Péptidos hipofisarios
ACTH (de la POMC)
α-MSH (de la POMC)

Péptidos hipotalámicos
TRH
LHRH (Gn-RH)
Somatostatina
Corticoliberina (CRH/CRF) (CRH)
Somatocrinina
Vasopresina
Oxitocina
Neurofisina(s)

Péptidos gastrointestinales
Protaquicininas
Sustancia P (SP)
Neurocinina A (NKA)
Neurocinina B (NKB)
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Colecistocinina (CCK-8)
Gastrina
Neurotensina
Neuropéptido Y (NPY)
Polipéptidos pancreáticos
Bombesina
Insulina
Glucagón
Secretina
Motilina

Otros péptidos
Angiotensina II
Bradicinina
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
Factor auricular natriurético (ANF)

racterísticas peculiares que la diferencian claramente de la transmisión por monoaminas o por aminoácidos; esta diferenciación se manifiesta en los procesos de síntesis, liberación, degradación y velocidad de recambio.

1. Síntesis

A diferencia de las monoaminas, que se sintetizan en las varicosidades y terminaciones axónicas gracias a la existencia en ellas de las enzimas sintetizantes, la síntesis de los neuropéptidos tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso (RER), del cuerpo neuronal, donde se forma un gran precursor, la *pre-proproteína,* que es el producto inicial del gen específico del neuropéptido. La secuencia de aminoácidos «pre» o «señal» (15-30 aa) es separada de la proteína incluso antes que se termine de sintetizar toda la molécula, merced a una metaloendopeptidasa de las cisternas del RER, formándose así la *proproteína.* Ésta es posteriormente vehiculada hacia el aparato de Golgi, donde se va acumulando en gránulos secretores; a lo largo de este proceso de transporte y almacenamiento granular, la proproteína sufre modificaciones estructurales (glucosilación, formación de puentes S-S y fosforilación) mediante enzimas específicas y sucesivos procesos de proteólisis que darán origen a los neuropéptidos.

Prácticamente todas las proproteínas poseen pares de aminoácidos básicos que flanquean las secuencias de neuropéptidos que han de ser separadas. Los pares de residuos básicos más corrientes son las secuencias Lys-Arg, Arg-Lys, Arg-Arg y Lys-Lys; estas parejas son divididas inicialmente por endopeptidasas y luego actúan carboxipeptidasas que retiran los residuos básicos del lado C-terminal del péptido. A menudo los neuropéptidos ya formados sufren transformaciones subsiguientes en las terminaciones N y C: amidación del C-terminal (en α-MSH, TRH, LHRH, sustancia P y colecistocinina), acetilación del N-terminal (β-endorfina y α-MSH), ciclización del radical glutámico (TRH , gastrina y bombesina); puede sulfatarse la tirosina (CCK).

La actividad y la especificidad de las endopeptidasas y carboxipeptidasas son factores importantes porque de ellas dependen la rapidez, la cantidad y la naturaleza de la división de neuropéptidos. Algunas son específicas de toda una familia de neuropéptidos, mientras que otras muestran relativa inespecificidad. Así, por ejemplo, la carboxipeptidasa B procesa numerosos neuropéptidos y hormonas, mientras que la carboxipeptidasa E parece específica de la síntesis de encefalina (encefalina-convertasa). Existen propéptidos cuyo procesamiento origina varios neuropéptidos activos. Esto significa que, en función de la presencia y la actividad de las enzimas procesadoras, una neurona puede dirigir la formación de neuropéptidos en una dirección o en otra o modificar la cantidad formada de un determinado neuropéptido. Ejemplo característico, pero en ningún modo único, es el de la proopiomelanocortina (v. B, 5), en que en las células de la hipófisis anterior predomina la formación de ACTH, mientras que en las de las células de la hipófisis intermedia predomina la formación de MSH. Además, dependiendo de que la secuencia o núcleo fundamental de un neuropéptido vaya acompañado de una cadena más larga o menos larga de aminoácidos, su capacidad de unirse a su receptor (afini-

dad) y de activarlo (actividad intrínseca) variará sustancialmente. Esto significa que la neurona que comunica mediante neuropéptidos dispone de una particular versatilidad en función de cómo actúe su dotación de enzimas responsables del procesamiento del propéptido. Esta dotación está genéticamente controlada, pero su expresión puede estar sometida a sistemas de regulación dependientes de señales aferentes, lo que significa que, según cuál sea la señal, puede cambiar el tipo de información codificada en el neuropéptido particular que se libere. Además, si la neurona tiene capacidad para liberar varios neuropéptidos, cabe pensar que pueda emitirlos a todos por todas las terminaciones axónicas o bien que sean emitidos selectivamente por distintas terminaciones. Por todo ello parece que, en principio, una neurona neuropeptídica dispone de mecanismos de comunicación mucho más versátiles que la monoamínica, que sólo puede modular cuantitativamente la liberación de transmisor.

2. Familias de péptidos

Un hecho que caracteriza la síntesis de neuropéptidos es la frecuencia con que se generan en forma de familias. Se trata de péptidos que poseen secuencias comunes de aminoácidos con algunas variantes. Naturalmente, cada variante significa un péptido diferente con propiedades fisiológicas y farmacológicas distintas, pero que indica la existencia de una homología transmitida desde el origen génico.

En ocasiones, los miembros de una familia neuropeptídica son expresión de genes diferentes con secuencias homólogas de bases, lo que hace suponer que estos genes derivan o son producto evolutivo de un gen ancestral común. En este caso se encuentran los tres genes originadores de los péptidos opioides (proencefalina A, proencefalina B o prodinorfina y proopiomelanocortina), los dos genes que originan, respectivamente, las familias de gastrinas y la familia de colecistocininas, relacionadas entre sí, y los genes originadores de vasopresina, oxitocina y péptidos afines.

Otras veces, un mismo gen origina varios neuropéptidos; en ocasiones, estos péptidos tienen secuencias homólogas, pero en otras no. Ejemplos son: el gen de proopiomelanocortina que origina, por una parte, tres melanotropinas y la ACTH, con secuencias homólogas, y, por la otra, β-endorfina; el gen que origina el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilisoleucina; el gen que origina el neuropéptido Y (NPY) y los llamados péptidos pancreáticos; el gen de la prodinorfina que origina varias dinorfinas y neoendorfinas; el gen de las proencefalinas A que contiene cinco secuencias de Met-encefalina, originando numerosos péptidos con dicha secuencia; el gen de las protaquicininas, que se caracteriza por transcribir varios ARNm por procesos de corte y empalme, originando así las diversas taquicininas (v. más adelante).

3. Liberación y activación de receptores

La liberación del neuropéptido parece que es un proceso Ca^{2+}-dependiente, pero la molécula no es recaptada sino que sufre fenómenos de dispersión o difusión local, así como metabolización y degradación por peptidasas específicas e inespecíficas. El péptido actúa sobre receptores específicos a concentraciones muy pequeñas; sus acciones, sin embargo, pueden ser de larga duración, consistiendo a veces en cambios iónicos con traducción bioeléctrica o en modificaciones bioquímicas derivadas de la interacción y producción de los segundos mensajeros analizados en el capítulo 3 (v. tabla 3-2). Por ello, a menudo resulta difícil definirlos en términos de neurotransmisión o neuromodulación. Además, el hecho de que con inusitada frecuencia se encuentren localizados en neuronas poseedoras de otros transmisores dando origen al fenómeno de la *cotransmisión* (v. cap. 12) hace aún más difícil el análisis de su acción final.

Ciertamente, la cotransmisión amplía las posibilidades que una neurona tiene de transferir su información a nivel sináptico. La cotransmisión se encuentra extendida por todo el SNC, en cualquier región y núcleo. Es particularmente abundante en la corteza cerebral, donde la mayoría de las interneuronas corticales que poseen neuropéptidos (CCK, NPY, SP, Met-encefalina, somatostatina, VIP, dinorfina, etc.) contienen también acetilcolina o GABA, pero se aprecia también a menudo en muchos otros núcleos del sistema límbico, mesencéfalo, prosencéfalo y médula espinal. Sorprende a primera vista el hecho de que coexistan un transmisor cuya acción bioeléctrica es inhibidora (p. ej., el GABA) con otros péptidos considerados excitadores (p. ej., SP y CCK). Es preciso referirse a lo expuesto en el capítulo 12 y a lo reflejado en la figura 12-1 para comprender el espectro de posibilidades moduladoras en la comunicación interneuronal, tanto a nivel presináptico como postsináptico. No se debe olvidar, asimismo, que todo el material transmisor de una neurona sólo encontrará su capacidad de expresión si, una vez liberado, halla en el medio las moléculas receptoras que encajen la información inscrita en el transmisor y la transfieran convenientemente.

El tipo de síntesis y liberación de un neuropéptido indica que, a diferencia de los transmisores convencionales, no es reciclado y, por lo tanto, la sinapsis tarda en ser rellenada una vez vaciada de péptido (si el estímulo liberador ha sido intenso). Puesto que las neuronas peptidérgicas se apoyan únicamente en la síntesis del propéptido y en su transporte axonal para replecionar las sinapsis, es lógico que su velocidad de repleción varíe de una sinapsis a otra e incluso guarde relación con la distancia a la que se encuentre de los órganos de síntesis y procesamiento. Más aún, si incluso en condiciones basales, determinados impulsos aferentes que la neurona peptídica recibe son decisivos para la movilización del genoma y la síntesis del ARNm y el propéptido, la velocidad de síntesis será función de la intensidad de estímu-

los —neurológicos o humorales— que recibe y la concentración final del péptido en cada sinapsis será variable en función de la velocidad con que recibe el péptido y la intensidad con que lo libera. Ahora bien, como la síntesis del péptido depende de un gran número de estímulos que influyen sobre ella, su concentración será muy variable a lo largo del tiempo y a lo largo del axón, y, si existe cotransmisión, la relación de las concentraciones entre un transmisor y otro será igualmente variable en el tiempo y en el espacio, lo que de nuevo introduce un factor de «plasticidad» en la expresión de su mensaje.

B. PRINCIPALES SISTEMAS NEUROPEPTÍDICOS

1. Taquicininas

Forman una familia de péptidos que contienen la siguiente secuencia terminal en el extremo C: Phe-X-Gly-Leu-Met-NH_2, donde X es un residuo hidrófobo o aromático (fig. 24-8). El primer péptido de la serie fue detectado en 1931 en extractos de cerebro e intestino, y se lo denominó **sustancia P** (SP); más tarde fue aislado y caracterizado como un undecapéptido. Posteriormente se aislaron otros miembros pertenecientes a la misma familia: la **neurocinina A** (NKA), la **NKA_{3-10}**, la **neurocinina B** (NKB o neuromedina K), el **neuropéptido K** (NPK) y el **neuropéptido** γ.

Todos estos péptidos, excepto la NKB, se forman a partir de un gen que se conoce con el nombre de pre-protaquicinina A (PPT A o PPT I), mientras que la NKB deriva del gen PPT B (PPT II). El procesamiento del tránsito primario del gen PPT A se realiza por mecanismos de corte y empalme alternantes en el ARNm. Del gen PPT A se forman tres especies de ARNm llamadas ARNm α, β y γ-PPT A, que provocarán las tres proteínas precursoras α, β y γ. En función de los exones funcionantes se forman los correspondientes péptidos (fig. 24-8).

La localización de las taquicininas es intraneuronal, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se encuentran en zonas neuronales ampliamente distribuidas por todo el SNC, destacando los ganglios basales, en particular el estriado en su proyección a la sustancia negra, la amígdala, el hipocampo, ciertos núcleos del tronco, la corteza cerebral y el asta posterior de la médula espinal, donde se aprecian abundantes terminaciones nerviosas. Se encuentra también en numerosos nervios periféricos, tanto somáticos como vegetativos, en general como cotransmisor (v. cap. 12). Ha sido muy estudiada la localización de la SP en los ganglios raquídeos y en su proyección hacia la médula espinal, siendo considerado uno de los transmisores de las aferencias sensitivas de fibras no mielínicas (fibras Aδ y C, v. fig. 25-3); la SP se encuentra también en abundancia en ganglios vegetativos y en el sistema nervioso entérico, formando parte de los plexos nerviosos (v. cap. 44).

Se han propuesto tres subtipos de receptores para las taquicininas, en función de las respectivas afinidades, de las acciones farmacológicas ocasionadas sobre diversas preparaciones de tejidos aislados y de los estudios de fijación. El subtipo NK1 muestra mayor afinidad por la SP; el subtipo NK2 muestra especial afinidad por NPK y NKA, y el subtipo NK3 tiene alta afinidad por la NKB. Estos subtipos se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC y por tejidos periféricos, pudiendo coexistir en un mismo tejido.

El NK1 abunda en el bulbo olfatorio, el estriado, el hipocampo ventral, el tubérculo cuadrigémino superior, el *locus coeruleus* y el asta dorsal de la médula espinal; el NK3 en la corteza, el hipocampo y el núcleo interpeduncular, y el NK2 en la corteza frontal, el estriado, el *septum,* el hipocampo, la sustancia negra y el cerebelo. A pesar de que existen abundantes fibras con SP que desde el estriado proyectan a la sustancia negra no deja de ser sorprendente que este núcleo carezca de receptores NK1 y tenga receptores NK2; ello quiere decir que las fibras de esta vía poseen tanto SP como NKA, que derivan del mismo precursor y que su péptido fisiológicamente más importante es la NKA.

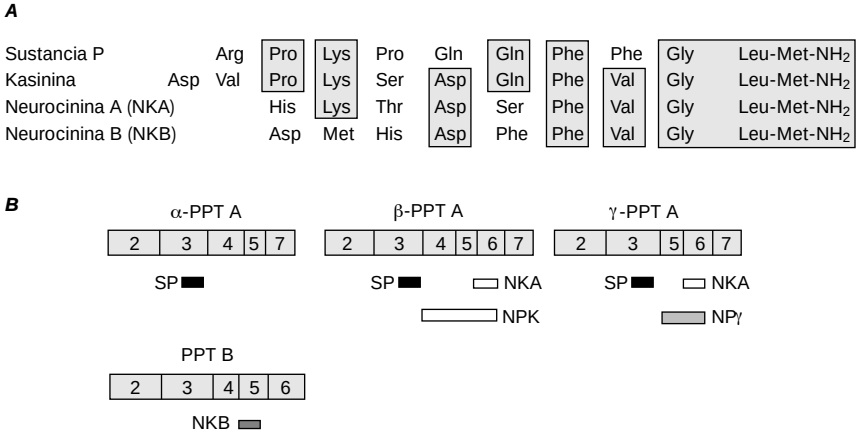


Fig. 24-8. *a)* Secuencias de aminoácidos en las taquicininas de mamífero (obsérvense sus homologías). *b)* El gen *PPT A* codifica para tres proteínas precursoras (α-PPT A, β-PPT A y γ-PPT A) mediante corte y empalme de ARNm. Su procesamiento postranslacional origina las taquicininas SP, NKA, NPK y NPγ. La NKB deriva de la proteína precursora PPT B, codificada por el gen *PPT B.*

La SP produce con frecuencia fenómenos de activación celular; la aplicación local provoca en las neuronas despolarización de membrana con un fuerte aumento en la frecuencia de descarga de potenciales de acción, que persiste cierto tiempo después de retirada la SP. En tejidos aislados provoca contracción de células musculares lisas de órganos muy diversos (tracto gastrointestinal, tráquea y bronquios, y vejiga urinaria), estimulación de secreción salival; produce también vasodilatación. Los receptores NK están asociados a proteínas $G_{q/11}$, produciendo activación del ciclo de fosfoinosítidos y de la PLC. La acción excitadora puede deberse a la inhibición de la conductancia al K^+, mediada de forma primaria por una proteína G.

Varias endopeptidasas pueden inactivar la SP; entre ellas se encuentran la enzima convertidora de la angiotensina, la encefalinasa y otras de especificidad muy variable.

Se han sintetizado análogos de la SP con propiedades antagonistas, mediante la incorporación de D-aminoácidos en diversas posiciones, tanto en derivados undecapéptidos como octapéptidos; su eficacia y aplicación se encuentran en estudio.

La sustancia P interviene activamente, entre otras funciones, en la transmisión de la información somatosensorial llevada por las fibras amielínicas C (en cotransmisión con glutamato), que penetran en el asta posterior de la médula espinal; en la inflamación, tras liberación en la terminación periférica sensorial provocada por reflejos axónicos; en la formación de reflejos peristálticos dentro de la pared intestinal.

La liberación de SP en las fibras sensoriales es favorecida por la **capsaicina,** sustancia contenida en el grano de pimienta «chile» que produce picor y quemazón intensos. La capsaicina actúa sobre receptores específicos situados en la membrana de estas neuronas sensoriales, provocando la apertura de un canal iónico no selectivo que permite la entrada de Ca^{2+} y Na^+, y la salida de K^+; la consiguiente despolarización favorece la liberación de SP. La acción mantenida de la capsaicina termina por desensibilizar la neurona con pérdida de respuesta al estímulo sensorial. Dosis altas de capsaicina pueden llegar a provocar lesiones neurotóxicas de las células que contienen SP sensibles a capsaicina, con degeneración neuronal y depleción de SP.

2. Colecistocinina

El gen de la colecistocinina (CCK) origina un propéptido del que son procesados varios neuropéptidos que, manteniendo la misma secuencia carboxiterminal, poseen aminoácidos adicionales en el lado aminoterminal según el tipo de procesamiento realizado. El gen de la CCK es homólogo al de la **gastrina,** de ahí que la CCK y la gastrina presenten rasgos comunes (fig. 24-9).

La CCK fue inicialmente aislada en las glándulas del tubo digestivo y debe su nombre a su poderosa capacidad de contraer la vesícula biliar. En el SNC y en el intestino se aisló la CCK de 33 aminoácidos, que se considera la precursora del neuropéptido activo CCK-8, el cual posee los ocho aminoácidos finales de la terminación carboxi; su forma más activa es la sulfatada en posición 2. Existe asimismo la CCK-4, un tetrapéptido que también puede considerarse un neuropéptido activo, con localización diferente a la de la CCK-8.

La CCK-8 se encuentra distribuida amplia e irregularmente en el SNC; existe en la corteza cerebral, donde es, con mucho, el neuropéptido más abundante, presente en interneuronas intracorticales y con frecuencia como cotransmisor; se encuentra también en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y algunos núcleos del tronco cerebral. Destaca su presencia como cotransmisor en algunas neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral

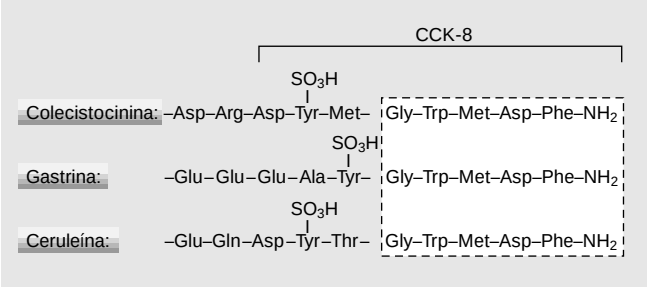


Fig. 24-9. Secuencias de aminoácidos en el grupo CCK/gastrina y homologías.

(A10) que proyectan al sistema límbico, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio, etc. (v. II, 4). También se halla en el sistema nervioso periférico, siendo abundantes las terminaciones que penetran por las raíces dorsales en el asta posterior de la médula; por supuesto, forma parte del sistema nervioso entérico.

Es liberada por estímulos despolarizantes, mediante un mecanismo Ca^{2+}-dependiente. En aplicación microiontoforética, lo más frecuente es que produzca intensa excitación bioeléctrica de las neuronas, de inmediata aparición y desaparición en forma similar a como lo hace el glutamato; pero en algunos campos se ha observado una acción inhibidora. La CCK-8 actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por fijación y por autorradiografía.

Existen dos subtipos de receptores, el CCK-A y el CCK-B, que pertenecen a la familia de receptores asociados a proteínas $G_{q/11}$ (v. cap. 3). Los CCK-B predominan en el cerebro (corteza, bulbo olfatorio, núcleo *accumbens,* estriado, sistema límbico, diencéfalo y tronco cerebral). Los CCK-A se encuentran ampliamente representados en el aparato digestivo, aunque también se detectan en ciertos núcleos cerebrales (área postrema, núcleo del tracto olfatorio, grupo noradrenérgico A2 del bulbo), que precisamente tienen que ver con aferencias provinientes del tubo digestivo.

La CCK ha sido implicada en procesos que generan ansiedad; de hecho, la administración de CCK-4 o del péptido derivado pentagastrina pueden provocar crisis de pánico o ansiogénicas, y los antagonistas de la CCK han mostrado en modelos experimentales efectos ansiolíticos. La CCK también reduce el apetito a nivel central.

3. Péptido intestinal vasoactivo

En un péptido de 28 aminoácidos (fig. 24-10); descubierto también inicialmente en el tracto gastrointestinal, pronto se apreció su presencia en el SNC. Al igual que la CCK, en la corteza cerebral se encuentra en mayor concentración, en particular en interneuronas distribuidas homogéneamente por toda la corteza, en algunas como cotransmisor. Se halla también en el hipocampo, el núcleo central de la amígdala, el hipotálamo (área preóptica lateral, núcleos supraóptico y supraquiasmáticos), el núcleo basal de la estría terminal y la sustancia gris periacueductal. Muchas de las fibras circulan por la estría terminal y el fascículo prosencefálico medial; algunas terminan en la eminencia media, donde puede tener un papel como elemento regulador de la secreción hipofisaria. También se encuentra en abundancia en el sistema nervioso periférico, apreciándose en las terminaciones aferentes primarias cuyos somas están en los ganglios sensitivos; estas neuronas pueden pertenecer al sistema aferente vegetativo. Se aprecian, asimismo,

POLIPÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

His–Ser–Asp–Ala–Val–Phe–Thr–Asp–Asn–Tyr–Thr–Arg–Leu–Arg–Lys–Gln–Met–Ala–Val–Lys–Lys–Tyr–Leu–Asn–Ser–Ile–Leu–Asn–NH_2

NEUROTENSINA

p–Glu–Leu–Tyr–Glu–Asn–Lys–Pro–Arg–Arg–Pro–Tyr–Ile–Leu

NEUROPÉPTIDO Y (NPY)

Tyr–Pro–Ser–Lys–Pro–Asp–Asn–Pro–Gly–Glu–Asp–Ala–Pro–Ala–Glu–Asp–Leu–Ala–Arg–Tyr–Tyr–Ser–Ala–Leu–Arg–His–Tyr–Ile–Asn–Leu–Ileu–Thr–Arg–Gln–Arg–Tyr–NH_2

Fig. 24-10. Secuencias de aminoácidos de varios neuropéptidos.

abundantes fibras en la pared vascular, tanto de vasos cerebrales (v. VI) como en la circulación extracerebral.

Es liberado por un mecanismo Ca^{2+}-dependiente y actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por los métodos habituales. Produce despolarización neuronal en aplicación local y activación de la adenililciclasa. Sobre los vasos produce relajación, tanto *in vivo* como *in vitro.*

4. Neurotensina

Es un tridecapéptido hallado inicialmente en el SNC (fig. 24-10) y después en el intestino (donde puede corresponder a la antigua «enterogastrona»). En el SNC se encuentra en estrecha asociación con núcleos sensoriales dentro de interneuronas, como, por ejemplo, la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de la médula espinal) y los núcleos sensoriales de los pares craneales, pero también se encuentra abundantemente en el hipotálamo (área preóptica y eminencia media), el núcleo amigdaloide central, el núcleo basal de la estría terminal y el núcleo *accumbens.* Existen terminaciones en el *locus coeruleus,* el núcleo dorsal del rafe, la sustancia gris periacueductal, la sustancia negra y el *tegmentum* ventral; en cambio, su existencia en la corteza cerebral es más bien escasa.

Por los métodos convencionales se han detectado receptores de la neurotensina, que la fijan de manera específica. Muchos de ellos están localizados en neuronas catecolaminérgicas, como el *locus coeruleus,* el *tegmentum* ventral y la sustancia negra. Esto sugiere claros mecanismos de interacción entre ambos sistemas. En aplicación microiontoforética, la neurotensina produce con frecuencia hiperpolarización e inhibición de la actividad bioeléctrica neuronal.

5. Péptidos opioides

A partir del descubrimiento de los pentapéptidos Met-encefalina y Leu-encefalina y del péptido β-endorfina, los tres con propiedades opioides, se identificaron otros péptidos naturales de diverso tamaño, todos ellos caracterizados por contener siempre una secuencia, por lo menos, de Met-encefalina o de Leu-encefalina. Mantienen la afinidad por los receptores opioides (v. cap. 25) aunque su potencia varía mucho según el tipo de receptor que se considere. Por ello se los denomina péptidos opioides.

Todos los péptidos opioides de la especie humana pertenecen a alguna de las tres familias siguientes, cada una de las cuales deriva de distintas moléculas precursoras: la **proopiomelanocortina** (POMC), la **proencefalina** (PENC) y la **prodinorfina** (PDIN). Las tres precursoras son productos de traslación de sus respectivos genes diferentes, cuya organización estructural, determinada mediante técnicas de ADN recombinante, muestra gran semejanza (fig. 24-11), por lo que se piensa que derivan de un gen inicial común. Las tres proteínas tienen una longitud similar y se caracterizan por poseer de manera re-

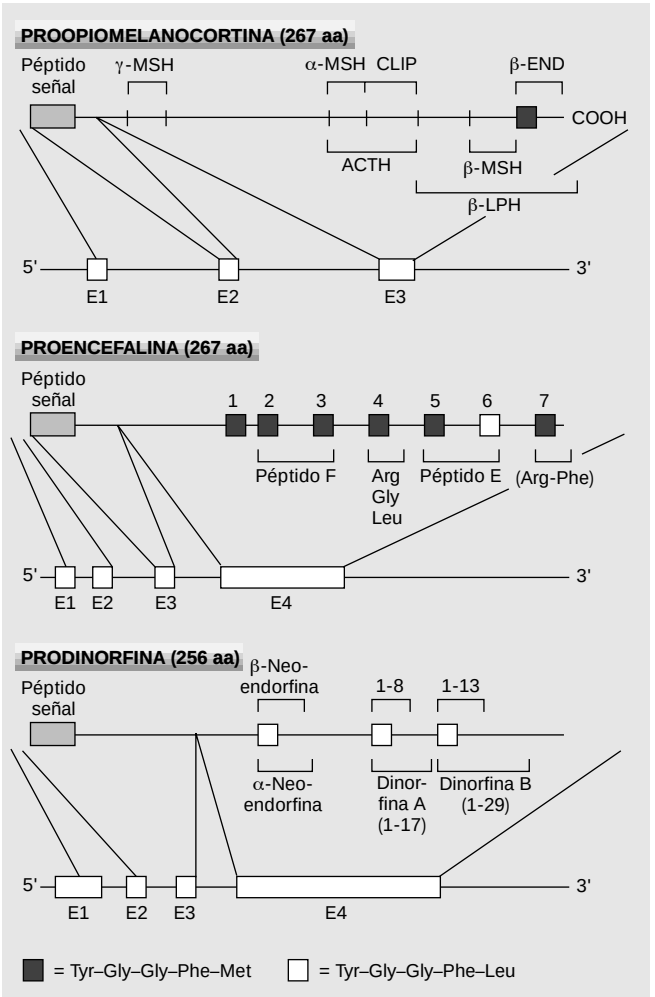


Fig. 24-11. Diagramas de estructuras de las proteínas precursoras (esquema superior) y genes (esquema inferior) de las tres familias de péptidos opioides. En la base se detalla la secuencia de la Met-encefalina y la Leu-encefalina.

petida ciertas secuencias de aminoácidos a lo largo de su estructura: la PENC contiene seis copias de Met-encefalina y una de Leu-encefalina, la PDIN presenta tres copias de Leu-encefalina, y la POMC posee tres secuencias de núcleos base de las melanotropinas. La POMC se caracteriza por contener péptidos opioides y no opioides (MSH y ACTH). Las enzimas que fragmentan las moléculas precursoras no siempre liberan estas secuencias de Met-encefalina o de Leu-encefalina en forma pura sino asociadas a fragmentos de cadenas de aminoácidos que modifican sustancialmente la afinidad y la potencia de acción sobre los receptores opioides.

La distribución de los péptidos propios de cada sistema génico en el SNC y periférico es muy diferente (fig. 24-12). Las neuronas de la POMC se encuentran concentradas en el núcleo arcuado del hipotálamo, desde donde proyectan sus axones largos hacia varias estructuras del sistema límbico, tálamo medial, sustancia gris periacueductal, *locus coeruleus,* formación reticular, núcleo parabraquial y ambiguo, núcleo del tracto solitario y motor dorsal del vago. En algunas especies (p. ej., la rata) existe un pequeño grupo de neuronas POMC en el núcleo del tracto solitario, que proyecta hacia la médula espinal. La POMC se encuentra en grandes cantidades en los lóbulos anterior y medio de la hipófisis. El procesamiento de la POMC en términos de ACTH, β-endorfina o melanotropinas depende de la naturaleza de la célula, su ubicación y su especialización, por lo que la distribución de cada péptido en el SNC difiere sustancialmente.

Las neuronas que contienen péptidos derivados de la PENC se hallan distribuidas por todo el SNC. Desde la corteza, donde hay gran cantidad de neuronas y fibras nerviosas, hasta la médula en sus astas posteriores, es raro el núcleo que no posea algún pequeño grupo de neuronas encefalinérgicas (fig. 24-12). Algunas forman pequeños circuitos locales, mientras que otras extienden sus proyecciones a regiones más distantes. Las técnicas histoquímicas de hibridación *in situ* han mostrado un patrón de distribución del ARNm de la PENC muy similar a la demostrada anteriormente por los datos inmunocitoquímicos; pero han detectado nuevas localizaciones de neuronas PENC, sobre todo en el cerebelo. Dada la extensa distribución de neuronas PENC en el sistema nervioso, es probable que el sistema participe en abundantes funciones nerviosas, tanto sensoriales como motoras y neuroendocrinas.

El sistema PDIN también se halla ampliamente extendido por el SNC, pero en un grado mucho menor que el PENC: corteza, estriado, amígdala, hipocampo, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, varios núcleos del tronco cerebral y asta dorsal de la médula espinal. Reciben abundantes fibras PDIN el *globus pallidus,* el núcleo *accumbens,* el pálido ventral, la *pars reticulata* de la sustancia negra y las fibras musgosas del hipocampo. Destacan la vía nigro-estrío-nígrica y el sistema neurosecretor hipotálamo-hipofisario, en el que la PDIN es coexpresada y coliberada junto con la vasopresina. Curiosamente, la acción de la dinorfina a dicho nivel es inhibir la liberación de vasopresina. Tanto la PENC como la PDIN se expresan también en los lóbulos de la hipófisis, el sistema nervioso vegetativo y entérico y la médula suprarrenal.

En cuanto a los receptores opioides, su distribución y funciones se explican ampliamente en el capítulo 25.

6. Neuropéptidos hipotalámicos e hipofisarios

En el capítulo 49 se detallan las características principales de las hormonas hipotalámicas y en el 51 las de la vasopresina y la oxitocina. Pero al margen de su actividad hormonal, estos neuropéptidos fueron los primeros que abrieron el horizonte de la transmisión neuropeptídica en el SNC. El hecho de que muchos de ellos se encuentren incorporados a neuronas ampliamente distribuidas por el SNC y que estas neuronas proyecten a diversos núcleos y áreas corticales, obliga a considerar su función en términos mucho más precisos. En este caso, sólo se indican algunos ejemplos.

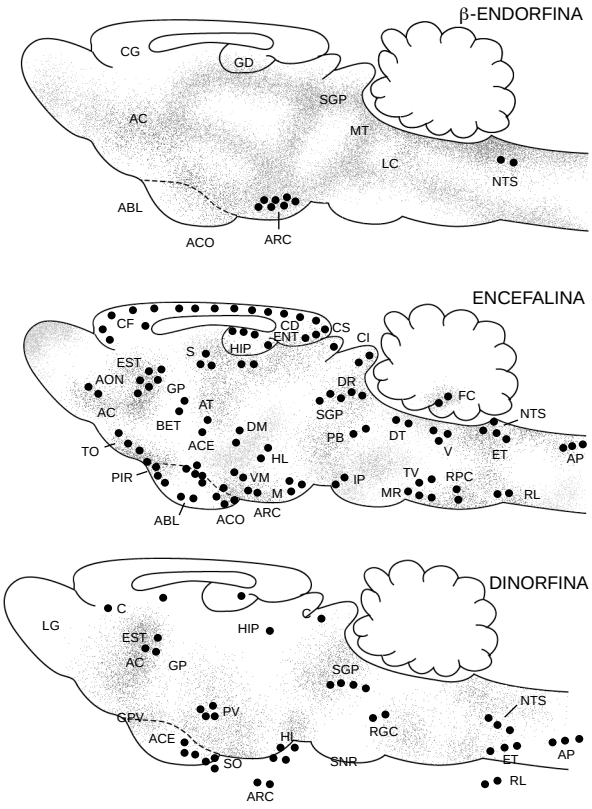


Fig. 24-12. Representación esquemática de los tres sistemas de péptidos opioides en el SNC de rata, sección sagital. Los cuerpos neuronales se señalan por círculos negros, y las fibras y terminaciones por puntos finos. (Según Watson et al, con autorización de Taylor & Francis.) ABL: amígdala, núcleo basolateral; AC: núcleo *accumbens*; ACE: amígdala, núcleo central; ACO: amígdala, núcleo cortical; AM: amígdala, núcleo medial; AON: núcleo olfatorio anterior; AP: asta posterior de la médula espinal; ARC: núcleo arcuado; AT: núcleo anterior del tálamo; BET: núcleo basal de la estría terminal; CF: corteza frontal; CG: corteza cingulada; CI: tubérculo cuadrigémino inferior; CO: corteza occipital; CS: tubérculo cuadrigémino superior; DM: núcleo dorsomedial; DR: núcleo dorsal del rafe; DT: núcleo dorsotegmental; ENT: corteza entorrina; EST: neostriado; ET: núcleo espinal trigémino; FC: núcleo fastigial cerebelo; GD: *gyrus dentatus*; GP: *globus pallidus*; GPV: pálido ventral; H: habénula; HIP: hipocampo; HL: hipotálamo lateral; IP: núcleo interpeduncular; LC: *locus coeruleus*; LG: lámina glomerulosa del bulbo olfatorio; M: núcleo mamilar; MR: núcleo magno del rafe; MT: núcleo medial del trigémino; NTS: núcleo del tracto solitario; PB: núcleo parabraquial; PIR: corteza piriforme; PV: núcleo paraventricular; PVT: núcleo periventricular del tálamo; RGC: núcleo reticular gigantocelular; RL: núcleo reticular lateral; RPG: núcleo reticular paragigantocelular; S: *septum*; SGP: sustancia gris periacueductal; SNR: sustancia negra, *pars reticulata*; SO: núcleo supraóptico; TO: tubérculo olfatorio; TV: núcleo tegmental ventral; V: núcleo vestibular; VM: núcleo ventromedial.

6.1. Factor liberador de corticotropina (CRF y CRH)

El CRF se encuentra en el núcleo paraventricular del hipotálamo, áreas preópticas medial y lateral, bulbo olfatorio, núcleo del lecho de la estría terminal, núcleo amigdaloideo central, núcleo tegmental lateral dorsal, núcleo parabraquial, *locus coeruleus,* complejo dorsovagal, regiones de los núcleos noradrenérgicos A1-A5 y capas 2-3 del neocórtex. El CRF actúa sobre dos subtipos de receptores, CRF_1 y CRF_2 del que existen dos isoformas: $CRF_{2\alpha}$ y $CRF_{2\beta}$. Todos ellos están asociados a la proteína G_s (v. tabla 3-2).

Los estímulos estresantes provocan la estimulación del sistema CRF y la liberación del neuropéptido a nivel hipotalámico, con el consiguiente aumento de ACTH (por procesamiento selectivo de la proopiomelanocortina, antes descrita) y de hormonas corticoides, pero al mismo tiempo aumenta la actividad en otros grupos neuronales CRF, cuya función ya no es incrementar la secreción de ACTH sino activar determinados núcleos cerebrales que contribuyen a formar la respuesta al estímulo estresor: aumento de actividad simpática e incremento del estado de vigilia (mediante la activación del *locus coeruleus* y su sistema difuso de activación, descrito en II, 2), inhibición de la ingesta alimenticia y de la actividad psicomotora, interrupción de conductas interactivas o aumento de la conducta de evitación que indican cierto estado de ansiedad o de conflicto.

6.2. Vasopresina y oxitocina

Además de encontrarse en las células magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, se encuentran en las neuronas parvocelulares de otras regiones del cerebro. La vasopresina está en el núcleo supraquiasmático, amígdala medial, núcleo del lecho de la estría terminal y *locus coeruleus.* La oxitocina está preferentemente en el núcleo paraventricular. Sus proyecciones son profusas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo, a la amígdala y a la médula espinal, conectando en su recorrido con numerosos grupos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario y dorsal del vago. Dentro de la médula espinal, sus terminaciones se encuentran alrededor del epéndimo, en la lámina II y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior.

Los receptores vasopresínicos están asociados a proteínas G (v. tabla 3-2); los que se encuentran en el cerebro son los V_{1A}. La acción central más estudiada de la vasopresina ha sido la relacionada con la adquisición de memoria y el aprendizaje. Aunque existen serias dudas sobre la actividad facilitadora de la vasopresina en estos procesos, no se puede descartar por completo que puedan tener cierto papel favorecedor.

La oxitocina actúa sobre receptores OT asociados a proteínas G. Se ha estudiado su posible papel en el desarrollo de la conducta sexual y, sobre todo, en la conducta de apego y cuidado de la prole durante el posparto.

7. Neuropéptido Y

El NPY es un péptido de 36 aminoácidos (v. fig. 24-10) que pertenece a una familia de péptidos iniciada mediante la identificación del polipéptido pancreático de ave (APP). A ella pertenece también el péptido YY (PYY) que se localiza principalmente en el intestino. Existen fragmentos carboxiterminales del NPY y PYY que pueden ser productos de degradación, pero que poseen también actividad biológica.

El NPY es el péptido más abundante del sistema nervioso de mamífero, se halla tanto a nivel central como periférico. En su mayor parte se encuentra almacenado junto con la noradrenalina. En el SNC, los somas neuronales de NPY se sitúan en la corteza cerebral, el neostriado, el hipocampo, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Del hipotálamo (núcleo arcuado), las neuronas proyectan al núcleo paraventricular y al área preóptica medial. Existen terminaciones de NPY en amígdala, núcleos talámicos paraventriculares, núcleo *accumbens, septum* y núcleo intermediolateral de la médula espinal. Es muy abundante su participación en la inervación constrictora de vasos cerebrales (v. VI).

Se han identificado y clonado receptores específicos de los que se conocen hasta ahora 5 subtipos. Todos ellos están asociados a proteínas G ($G_{i/o}$); algunos son presinápticos y otros postsinápticos. El PYY tiene mayor o igual afinidad que el NPY por los receptores Y_1 e Y_2, mientras que el NPY tiene mayor o igual afinidad que PYY en Y_4 e Y_5 (denominado receptor de ingesta de alimentos). El NPY, además de actuar mediante la activación de sus receptores específicos, puede hacerlo por mecanismos indirectos, por ejemplo, inhibiendo presinápticamente su liberación y la de otros cotransmisores (5-HT y NA), potenciando la acción vasoconstrictora de otros neurotransmisores (NA y angiotensina II) o induciendo liberación de histamina.

Los receptores Y se encuentran ampliamente distribuidos por todo el SNC, con predominio en la corteza cerebral, el hipocampo y el hipotálamo.

8. Bombesina

La bombesina es un péptido de 14 aminoácidos, inicialmente aislado de la piel de una rana, *Bombina bombina.* Más tarde se aislaron varios péptidos relacionados estructural y funcionalmente con ella; han sido clasificados en las subfamilias de la bombesina, la ranatensina y la filolitorina, en función de las secuencias de aminoácidos presentes en el octapéptido terminal que contiene el grupo carboxiamidado. En el SNC de mamíferos, incluido el ser humano, se han identificado y caracterizado dos péptidos relacionados con la bombesina: el **péptido liberador de gastrina** (GRP) y la **neuromedina B** (NMB). Todos ellos producen acciones periféricas, pero en el SNC parecen ejercer su influencia reguladora sobre la secreción de jugo gástrico, la motilidad gastrointestinal, la temperatura corporal, la glucemia, la sensación de saciedad, ciertas formas de conducta estereotipada y la regulación y el mantenimiento de ritmos circadianos.

Pequeñas modificaciones estructurales han dado origen a la producción de antagonistas. Los estudios de fijación con radioligandos sugieren la existencia de, al menos, dos tipos de receptores: uno más específico para el GRP y otro para la NMB; la técnica de clonación ha confirmado su existencia y ha permitido identificar su secuencia de aminoácidos. Sus características son propias de los receptores asociados a proteínas G. Se conoce ya con cierto detalle la distribución anatómica tanto de los grupos neuronales que contienen estos dos péptidos como de sus receptores, observándose una clara distinción entre un sistema y otro.

9. Péptidos relacionados con la calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica aislada inicialmente en la glándula tiroides, que contiene 32 aminoácidos y ejerce funciones importantes sobre el metabolismo fosfocálcico (v. cap. 57). El mismo gen que expresa la calcitonina es capaz de expresar otro péptido distinto, de 37 aminoácidos, que se ha denominado **péptido relacionado con el gen de calcitonina** (CGRP). Este péptido se diferencia de la calcitonina en que: *a)* es mucho menos potente sobre el metabolismo cálcico y *b)* está presente en diversos grupos neuronales dentro del sistema nervioso central y periférico. En efecto, el CGRP es abundante en varios núcleos motores y sensoriales de los pares craneales, en los núcleos parabraquiales, en las motoneuronas de las astas anteriores y en terminaciones nerviosas de las astas posteriores de la médula espinal, en el hipotálamo, en los ganglios del trigémino y en los ganglios raquídeos, donde se encuentra a menudo en forma de cotransmisor con la sustancia P.

Aunque la calcitonina no es sintetizada en el SNC, existen sitios de fijación específica, tanto para ella como para el CGRP, en corteza cerebral, cerebelo, mesencéfalo, protuberancia, bulbo, hipotálamo y, muy abundantemente, en la médula espinal.

10. Otros neuropéptidos

Las características y propiedades de la **angiotensina** se estudian en el capítulo 21. Debe señalarse en este caso que en el cerebro existen también angiotensinógeno, la enzima renina que genera angiotensina I y la enzima convertidora que la transforma en angiotensina II activa. Ésta se halla en distintos núcleos hipotalámicos, núcleo amigdalino central, cuerpo calloso, *locus coeruleus y* sustancia gelatinosa de la médula espinal. Actúa sobre receptores específicos que son bloqueados por antagonistas.

Las **atriopeptinas** forman una familia de péptidos inicialmente localizados en la pared auricular y más tarde hallados en neuronas hipotalámicas cuyas proyecciones han sido definidas (v. cap. 21).

V. OTROS SISTEMAS

1. Adenosina y ATP

Ha existido gran resistencia a considerar los derivados de la adenina —adenosina y su derivado fosforilado el ATP— como sustancias neurotransmisoras o neuromoduladoras, a pesar de que estos compuestos, administrados exógenamente, modifican la actividad neuronal. La adenosina exógena inhibe las descargas neuronales en múltiples sitios del SNC; el ATP ejerce, en cambio, acciones excitadoras sobre las neuronas. Asimismo, el ATP se encuentra en las terminaciones nerviosas. En las terminaciones adrenérgicas está asociado a la noradrenalina y es liberado junto con ella (v. cap. 15); de forma creciente se está reconociendo su papel de cotransmisor en el sistema simpático, sometido a las mismas influencias reguladoras que el propio transmisor principal. Asimismo, se lo considera uno de los transmisores propios de los sistemas no colinérgicos no adrenérgicos (v. cap. 12). Dentro del SNC, el ATP ha sido propuesto como transmisor participante en la acción excitadora de las fibras aferentes primarias nociceptivas que llegan al asta posterior de la médula espinal.

Los estudios inmunohistoquímicos realizados con un derivado conjugado de la adenosina han identificado la distribución irregular de la adenosina en el SNC; se encuentra presente en mayor proporción en la corteza cerebral, el tálamo, la sustancia gris periacueductal y la médula espinal. Una vez liberada por un sistema Ca^{2+}-dependiente, la adenosina puede ser recaptada o bien desaminada mediante la adenosín-desaminasa, para convertirse en inosina, inactiva.

Inicialmente, los receptores purinérgicos se dividieron en P_1 y P_2 según fueran sensibles a la adenosina o al ATP, respectivamente. En la actualidad, los P_1 son llamados adenosínicos (A) mientras que se mantiene el término P_2 para los segundos. Se han identificado y clonado numerosos subtipos. Para los adenosínicos: A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3; para los P_2: P_{2X} (P_{2X1} a P_{2X7}) y P_{2Y} (P_{2Y1}, P_{2Y2}, P_{2Y4}, P_{2Y6}). Cada uno de ellos tiene especiales afinidades por agonistas y antagonistas.

Los receptores adenosínicos están acoplados a proteínas G, la $G_{i/o}$ para los A_1 y la G_s para los A_2. Los A_1, además de inhibir la adenililciclasa, activan canales de K^+ e inhiben canales de Ca^{2+} de tipo N. Se encuentran abundantemente repartidos por todo el cerebro donde la inhibición de los canales de tipo N ocasiona la reducción de la liberación de neurotransmisores, sean excitadores o inhibidores, de ahí que la mayoría de las acciones centrales de la adenosina sean de carácter depresor (sedación, analgesia y neuroprotección). Hay también receptores A_1 en el corazón donde inhiben la actividad eléctrica y contráctil, en el tejido adiposo (antilipolítica) y en el riñón (antidiurética).

Los receptores A_2 se encuentran en el estriado, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio y en fibras nerviosas del cuerpo carotídeo, cayado de la aorta y circulación pulmonar. Su activación estimula la adenililciclasa. Ambos tipos de receptores se encuentran, pues, asociados al complejo molecular de la adenililciclasa, pero la adenosina además puede inhibir intracelularmente la producción de AMPc por interacción con un sitio específico, P, asociado a la subunidad catalítica de la enzima. Las xantinas (v. cap. 42) son inhibidoras de los receptores adenosínicos.

En cuanto a los receptores purinérgicos P_2, los P_{2X} están asociados a canales iónicos de forma que su activación provoca una entrada rápida de Ca^{2+}. Son buenos agonistas el α,β-MeATP, el ATP-γ-S y el 2-MeSATP.

Los receptores P_{2Y}, en cambio, están acoplados a proteínas G ($G_{q/11}$) y pueden generar gran número de respuestas por la activación de PLC, PLD, movilización de Ca^{2+} endógeno, etc. El UTP es capaz de activar el P_{2Y2} y el P_{2Y4}. En el SNC, el ATP puede provocar fenómenos de excitación neuronal en diversos núcleos y en la corteza cerebral, pero su acción puede ser bifásica porque la excitación inicial puede estar seguida de depresión por la conversión del ATP en adenosina.

2. Esteroides

El cerebro contiene abundantes receptores esteroides cuya naturaleza ha sido explicada en el capítulo 3. Los efectos derivados de su activación a nivel nuclear se caracterizan por manifestarse a largo plazo, como corresponde a la modificación de la actividad genómica. Sin embargo, se aprecian también, con creciente frecuencia y abundancia, efectos a corto plazo (segundos o minutos) sólo explicables por una acción no genómica que puede tener lugar a la altura de la membrana neuronal. Los receptores de esta acción no genómica aún no están bien caracterizados, si bien se ha conseguido demostrar en algunas neuronas la fijación específica de ciertos esteroides a las membranas celulares. Puede tratarse de receptores específicos de membrana, aunque, dadas sus características fisicoquímicas, no se puede descartar que también modifiquen la membrana celular de una manera no necesariamente asociada a la activación de un receptor. En algunos casos, la acción nerviosa del esteroide está asociada a su acción sobre receptores de otros neurotransmisores, como es el caso de los esteroides del tipo pregnano (metabolitos de la progesterona) que ocupan un sitio del receptor $GABA_A$ y modulan alostéricamente el canal de Cl^- para producir hiperpolarización.

La acción de los esteroides en el SNC, por lo tanto, puede consistir en la combinación de efectos a corto y largo plazo, los primeros debidos a una acción sobre membrana y los segundos por una acción sobre el genoma. Esta doble acción dota a las moléculas esteroideas, tan abundantes en el organismo por pertenecer a varios grupos hormonales y sus metabolitos, de una amplia posibilidad de modular intensa y duraderamente la actividad de determinados núcleos del cerebro, no sólo los relacionados con la actividad gonadal y sexual, sino con otras funciones como la respuesta al estrés, el estado de vigilia y atención, el humor y la afectividad, etc.

3. Óxido nítrico

Además de su presencia y función como mediador intercelular en múltiples órganos y sistemas (v. cap. 20), el NO actúa como neurotransmisor tanto en el sistema nervisoso periférico como en el central, incluida la médula espinal. Las neuronas poseen NO-sintasa, y el NO puede actuar sobre la terminación presináptica, facilitando la liberación de neurotransmisores, sobre la membrana postsináptica modulando la acción de otros neurotransmisores en sus receptores, y en el interior de la neurona donde existen guanililciclasas sensibles a NO.

El NO puede actuar anterógradamente en la transmisión sináptica, pero se ha analizado con detalle su posible acción retrógrada en varias sinapsis, en relación con fenómenos de acción prolongada como la formación del LTP en el hipocampo (fig. 24-7) y el dolor crónico en la transmisión nociceptiva del asta posterior de la médula espinal. Tanto la inhibición de la síntesis de NO por bloqueo de la NO-sintasa como la supresión de genes codificadores de esta enzima en las neuronas son capaces de alterar la producción de LTP y de perturbar los procesos de memoria y aprendizaje.

4. Melatonina

Es la N-acetil-5-metoxitriptamina, una hormona derivada de la 5-hidroxitriptamina (v. cap. 19) que se segrega fundamentalmente en la glándula pineal y la retina de los vertebrados durante las horas de oscuridad. Su importancia estriba en su capacidad de regular numerosos procesos fisiológicos relacionados con los ritmos biológicos y la función neuroendocrina. Su acción bioquímica consiste principalmente en la inhibición de la adenililciclasa, probablemente por actuar sobre receptores asociados a proteínas G. Dentro del SNC se han descrito sitios de fijación específicos para melatonina en la retina, *pars tuberalis*/eminencia media, núcleo supraquiasmático del hipotálamo, área postrema y otras estructuras relacionadas con la sincronización de ritmos biológicos (v. cap. 27).

VI. FACTORES DE CRECIMIENTO Y DE DIFERENCIACIÓN NEURAL

1. Características generales

Junto a los grandes sistemas de moléculas que establecen la comunicación interneuronal para transmitir sus mensajes, se está prestando atención creciente a los sistemas de moléculas que promueven el crecimiento de las neuronas y de sus prolongaciones, dirigen con precisión la diana con la que estas prolongaciones tienen que conectar, promueven y mantienen la diferenciación de una neurona para que adopte su peculiar naturaleza y función (fenotipo), y mantienen la vida de la neurona y de sus prolongaciones. Son los factores neurotróficos. Es muy posible que algunos de los que estudiamos como neurotransmisores tengan en algún momento de la vida del individuo (pre o posnatal) una función trófica y diferenciadora, pero en los factores neurotróficos estas propiedades son constitutivas y preferentes.

Es evidente que la función de estos compuestos cumple un papel decisivo durante el desarrollo del sistema nervioso. Ellos contribuyen en buena medida a que se despliegue en el sistema nervioso la propiedad de la plasticidad, pero su papel continúa durante toda la vida con el fin de que el engranaje neuronal se mantenga o, incluso, se puedan reparar algunas de las alteraciones que se producen durante su funcionamiento.

El reto que estos compuestos plantean a la moderna farmacología es constatar en qué grado su aplicación al organismo adulto podría recuperar a un grupo de neuronas o de sus prolongaciones que han sido lesionadas, o que se han desarrollado insuficientemente, o que inician su degeneración por causas programadas (p. ej., apoptosis) o por causas tóxicas. Por el mismo motivo, estos factores pueden servir para mantener las neuronas en su estado normal y evitar que degeneren y mueran. Sea cual fuere el mecanismo, es evidente que la señal iniciada por los factores neurotróficos en su receptor de membrana ha de llegar hasta el núcleo de la célula, donde provocará la activación de genes de acción inmediata y tardía por los mecanismos expuestos en el capítulo 3 (V). Merced a ellos, la neurona expresará sus propias características relacionadas con su crecimiento, su función, la producción de sus neurotransmisores específicos, etc., o también bloqueará la expresión de genes relacionados con la muerte neuronal.

Los factores neurotróficos actúan de manera selectiva, es decir, activan un receptor específico y tienen un espectro de neuronas sobre las que ejercen su actividad. Varios factores pueden activar una misma neurona y una neurona puede ser activada por factores diferentes. Además, es posible que la actividad de un factor sobre una neurona se manifieste sólo en un período concreto del desarrollo o de la vida de adulto, lo cual significa que las neuronas tienen capacidad para expresar los receptores de ese factor en un período determinado de su existencia y no en otro; es decir, una vez conseguida la diferenciación es posible que no necesiten un factor determinado que era el que dirigía su diferenciación y, en cambio, pasan a depender de otro que asegure su mantenimiento. Una lesión o elemento tóxico puede desencadenar la expresión de receptores que permitan a la neurona responder a la acción reparadora o rescatadora de los correspondientes factores.

Todos estos hechos indican las posibilidades que se abren a la aplicación de factores neurotróficos, pero al mismo tiempo complican su aplicabilidad práctica. A ello hay que añadir la circunstancia de que, siendo todos ellos de naturaleza peptídica, tienen un acceso difícil para llegar al grupo o grupos de neuronas sobre las que deben actuar. A pesar de estos inconvenientes, son ya numerosos los intentos terapéuticos que se están realizando, una

vez conocida la posibilidad de que un determinado grupo neuronal responda positivamente a un determinado factor. Además, puesto que algunos de ellos se sintetizan en órganos diana (p. ej., músculo esquelético) y desde ahí influyen retrógradamente sobre las neuronas, es posible aplicarlos en enfermedades degenerativas para que, desde la periferia, actúen sobre los grupos de motoneuronas espinales. Por último, teniendo en cuenta que los factores neurotróficos en general se caracterizan por ejercer acciones de duración mantenida y a largo plazo, habrá de considerarse la posibilidad de que puedan influir sobre fenómenos funcionales que también tienen un desarrollo lento porque dependen de modificaciones que se realizan a largo plazo, ya que exigen modificaciones en la síntesis de proteínas, por ejemplo, cambios cualitativos y cuantitativos en la síntesis de determinados neurotransmisores que coexisten en una misma neurona, fenómenos implicados en la adquisición de memoria y aprendizaje, etc.

2. Principales familias

En la tabla 24-3 se expone la lista de los principales factores neurotróficos, agrupados en sus respectivas familias.

Los productos que componen el grupo de *neurotrofinas* actúan sobre poblaciones de neuronas que en parte se superponen, tanto en el SNC como en el SNP, ya que las células comparten receptores comunes a varios de los compuestos. Los receptores corresponden a las proteínas tirosín-cinasas conocidas como Trk y estudiadas en el capítulo 3 (III, 2). Muchas de las neuronas cuya supervivencia es mantenida por las neurotrofinas son de carácter colinérgico: en el telencéfalo basal (núcleo de Meynert) y en el asta anterior de la médula espinal (motoneuronas), de ahí los intentos por utilizar estos factores en la enfermedad de Alzheimer o en lesiones degenerativas de las motoneuronas (esclerosis lateral amiotrófica). En otros casos activan o mantienen neuronas dopaminérgicas (BDNF y NT-4/5).

Las *citocinas neuropoyéticas,* así llamadas porque actúan tanto sobre células nerviosas como sobre células hemopoyéticas, tienen una marcada función diferenciadora, aunque también pueden ejercer funciones neurotróficas. Hay marcada superposición en el espectro de células influenciables por estos factores, ya que comparten subunidades de receptores e incluso la unidad transductora asociada al receptor. Estos receptores se encuentran asociados a tirosín-cinasas (cap. 3, IV). Su capacidad diferenciadora puede conseguir, por ejemplo, la transformación de una neurona noradrenérgica en colinérgica (CNTF y LIF), pero CNTF y CDF también pueden ejercer una función neurotrófica sobre neuronas motoras (colinérgicas) y dopaminérgicas.

Varios componentes de la *familia TGF* muestran capacidad para conservar grupos neuronales o rescatarlos de situaciones lesivas, como es el caso de neuronas dopaminérgicas, motoneuronas y células de ganglios periféricos. El GDNF es muy activo sobre neuronas dopaminérgicas normales o sometidas a agentes tóxicos, por lo que se inician sus ensayos para asegurar el mantenimiento de células catecolaminérgicas injertadas para tratar la enfermedad de Parkinson, o en motoneuronas que han sufrido axotomía. También es activo el EGF en las neuronas dopaminérgicas. Se han aislado nuevos factores relacionados con el GDNF como la neurturina y los GNDF-3 y GDNF-4. Los receptores de estos productos son complejos y poseen un componente de fijación (p. ej., GDNFR-α) y componente de transducción (p. ej., c-*ret*).

La *insulina y los factores de crecimiento de tipo insulina* (IGF, v. capítulo 49, III), así como los factores FGF y PDGF han mostrado actividad neurotrófica sobre motoneuronas y sobre células dopaminérgicas. Se han realizado intentos terapéuticos con IGF administrada periféricamente para tratar la esclerosis lateral amiotrófica.

Tabla 24-3. Factores de crecimiento y diferenciación neural

1. *Neurotrofinas*
   - NGF: factor de crecimiento de nervios
   - BDNF: factor neurotrófico obtenido del cerebro
   - NT-3, NT-4 y NT-5: neurotrofinas 3, 4 y 5

2. *Factores neuropoyéticos*
   - CNTF: factor neurotrófico ciliar
   - CDF/LIF: factor de diferenciación colinérgica/factor inhibidor de leucemia
   - OSM: oncostatina M
   - GPA: actividad promotora del crecimiento
   - SGF: factor de la glándula salival
   - IL-6, IL-11: interleucinas 6 y 11

3. *Familia de los factores transformantes del crecimiento (TGF)*
   - EGF: factor de crecimiento epidérmico
   - GDNF: factor neurotrófico derivado de una línea de células gliales
   - TGF-α, TGF-β: factores α y β transformantes del crecimiento
   - Activina A
   - Neurturina

4. *Familia de los factores de crecimiento fibroblástico (FGF)*
   - aFGF, bFGF: factores ácido y básico de crecimiento fibroblástico
   - FGF-S: factor de crecimiento fibroblástico

5. *Factores de crecimiento del tipo de la insulina*
   - Insulina
   - IGF: factores de crecimiento del tipo de la insulina

6. *Factores de crecimiento derivados de plaquetas*
   - PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

VII. NEUROTRANSMISORES Y CIRCULACIÓN CEREBRAL

El concepto clásico de la inervación cerebrovascular siguió al mantenido para la circulación periférica: la existencia de fibras noradrenérgicas perivasculares provenientes de los ganglios simpáticos, principalmente del ganglio cervical superior, y fibras colinérgicas que derivarían de los pares craneales, especialmente del facial. La actividad simpática sería la máxima responsable del fenómeno de la autorregulación cerebrovascular, es decir, de la capacidad de mantener constante el flujo sanguíneo cerebral, a pesar de existir grandes cambios en la presión arterial. Flujo sanguíneo y actividad neuronal deben estar íntimamente acoplados, y si la actividad cerebral presenta un elevado grado de variabilidad regional, deben existir mecanismos locales de regulación del flujo. Los mecanismos locales inicialmente propuestos eran productos derivados del metabolismo local: H^+, K^+, adenosina, etc.

Sin negar la importancia de estos sistemas clásicos, sobre todo del noradrenérgico, la inervación de los vasos cerebrales se ha visto ampliada por los siguientes: *a)* el hallazgo de grupos neuronales del SNC (no adrenérgicos ni colinérgicos) que emiten terminaciones axónicas que llegan hasta la pared vascular y *b)* la identificación en la pared vascular de péptidos vasoactivos.

Mediante métodos histoquímicos y neuroquímicos se ha comprobado que las *neuronas serotonérgicas* del rafe alcanzan la pared de los capilares intracerebrales, particularmente en el telencéfalo, pero no los extracerebrales; también hay terminaciones 5-HT que llegan a la pared ependimaria de los ventrículos cerebrales y a los vasos de los plexos coroideos donde existen abundantes receptores del subtipo 5-HT_{1C} en la especie humana. La respuesta es predominantemente vasodilatadora. Menos clara es la participación directa de *núcleos noradrenérgicos* en la inervación cerebrovascular; se ha propuesto que el *locus coeruleus* participa en la regulación del flujo de ciertos núcleos, como, por ejemplo, el núcleo paraventricular del hipotálamo.

El *péptido intestinal vasoactivo* (VIP) se encuentra abundantemente localizado en gran número de arterias y arteriolas cerebrales, en mayor grado en las de localización anterior y media. Su presencia es independiente de la inervación colinérgica o noradrenérgica (es decir, no existe como cotransmisor), sino que las fibras VIP se originan en grupos ganglionares locales o, más probablemente, en neuronas intracerebrales: las fibras que rodean los vasos de la pía nacen en somas neuronales del córtex. El VIP produce intensa vasodilatación tanto en arterias cerebrales aisladas como *in situ,* esté presente el endotelio o no; las arteriolas pequeñas responden proporcionalmente más que las grandes.

El *neuropéptido Y* (NPY) forma una extensa red nerviosa en la pared de las arterias cerebrales, muy similar a la noradrenérgica. Las fibras del NPY son más numerosas en las arterias grandes (p. ej., círculo de Willis) y algo menos en las piales. El tratamiento deplecionador de gránulos con reserpina o el destructor simpático con 6-hidroxidopamina (v. cap. 16) reduce sustancialmente la presencia de NPY, lo que sugiere que actúa como cotransmisor con la noradrenalina en algunas fibras noradrenérgicas. La acción del NPY es constrictora; su eficacia es inferior a la de la noradrenalina, pero de mayor duración, y en administración conjunta se aprecian fenómenos de potenciación. La acción constrictora del NPY está reducida por la eliminación del Ca^{2+} extracelular y por el antagonista del Ca^{2+}, nimodipino.

Otros péptidos, como la *sustancia P* (SP) o el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRP), al parecer participan en las fibras sensoriales de los vasos cerebrales. La SP está presente en terminaciones sensoriales cuyos somas se encuentran en los ganglios del trigémino; los nervios están principalmente en la adventicia o en el límite entre adventicia y media de numerosas arterias, arteriolas y venas de diversa localización cerebral, pero no existen en áreas temporales y parietales de los hemisferios, donde la sensibilidad es mínima. Se piensa que, como ocurre en los sistemas sensoriales periféricos, la SP perivascular puede intervenir en los procesos de transmisión nociceptiva. En cuanto al CGRP, parece que está localizado con la SP; curiosamente, ambos péptidos, aplicados localmente, tienen acción vasodilatadora, lo que recuerda la acción de la SP a nivel periférico y su participación en la respuesta vasodilatadora del reflejo axónico.

Se han hallado otros péptidos a nivel cerebrovascular: *CCK, somatostatina* y *neurotensina,* cuyo papel aún está por definir.

Aparte estos compuestos asociados a la transmisión nerviosa, debe recordarse que numerosos mediadores celulares liberados localmente o existentes en la circulación intervienen en la regulación del flujo intracerebral en situaciones tanto fisiológicas como patológicas (v. caps. 19 a 21).

BIBLIOGRAFÍA

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci* 1991; 14: 21-27.

Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy,* vols. 1-9. Amsterdam: Elsevier, 1983-1991.

Burnstock G. Purinergic mechanisms broaden their sphere of influence. *Trends Neurosci* 1985; 8: 5-6.

Edvinsson L. Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation. *Trends Neurosci* 1985, 8: 126-131.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland: Sinauer Assoc, 1997.

Flórez J, Pazos A. Anatomía neuroquímica de la transmisión cerebral. En: Tolosa E, Alom J, eds. *Enfermedad de Alzheimer.* Barcelona: Doyma, 1990.

Fuentes JA, del Río J, Flórez J. Neurotransmisión por péptidos. En: Flórez J, Martínez-Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica.* Pamplona: Eunsa, 1983.

Gasic GP, Hollmann M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 507-536.

Harden TK. P_2-purinergic receptors: subtype-associated signaling responses and structure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 541-579.

Hölscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1997; 20: 298-303.

Joëls M, de Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci* 1992; 15: 25-29.

Jones EG, Hendry SHC. Co-localization of GABA and neuropeptides in neocortical neurons. *Trends Neurosci* 1986; 9: 71-76.

Linden JL. Purinergic Systems. En: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, eds. *Basic Neurochemistry,* 5.ª ed. Nueva York: Raven Presss, 1994.

Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289-290.

McKernan RM, Whiting PJ. Which $GABA_A$ receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci* 1996; 19: 139-143.

Mendelshn FAO, Paxinos G, eds. *Receptors in the Human Nervous System.* San Diego: Academic Press, 1991.

Morrison JH, Magistretti PJ. Monoamines and peptides in cerebral cortex: contrasting principles of cortical organization. *Trends Neurosci* 1983; 6: 146-151.

Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev* 1993; 73: 229-308.

Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, a cytokine at the interface between neurobiology and immunology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7833-7855.

Patterson PH. Neuronal growth and differentiation factors and synaptic plasticity. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

Paxinos G, ed. *The Human Nervous System.* San Diego: Academic Press, 1990.

Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci* 1994; 108: 1163-1171.

Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR. The glycine receptor. *Pharmacol Therap* 1997; 59: 171-191.

Regoli D. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 551-599.

Sharif NA, Lewis ME, eds. *Brain Imaging: techniques and applications.* Chichester: Ellis Horwood 1989.

Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Molinoff P, eds. *Basic Neurochemistry,* 5.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1994.

Steriade M, Biesold D, eds. *Brain Cholinergic Systems.* Oxford: Oxford Univ Press, 1990.

Wada H, Inagaki N, Yamatodani A, Watanabe T. Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? *Trends Neurosci* 1991; 14: 415-418.

Wan CP, Lau BHS. Neuropeptide Y receptor subtypes. *Life Sci* 1995; 56: 1055-1064.

Wank SA. Cholecystokinin receptors. *Am J Psysiol* 1995; 269: G628-G646.

Watson SJ, Akil H, Khachaturian H, Young E, Lewis ME. Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives. En: Hughes J, Collier HOJ, Rance MJ, Tyers MB, eds. *Opioids: Past, Present and Future.* Londres: Taylor & Francis, 1984.

White TD. Role of adenine compounds in autonomic neurotransmission. *Pharmacol Ther* 1988; 38: 129-168.

25

Fármacos analgésicos opioides

J. Flórez

I. PROPIEDADES GENERALES

1. Origen y características químicas

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la **morfina,** alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum.*

La estructura de la morfina es rígida, en forma de T; puede ser considerada un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina (fig. 25-1). En el propio opio coexisten: *a)* otros derivados fenantrénicos: la **codeína** (metilmorfina), de menor actividad analgésica, y la **tebaína** (dimetilmorfina), que carece de propiedades analgésicas y *b)* derivados bencilisoquinolínicos, entre los que destacan la **papaverina** y la **noscapina.**

En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificaciones de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides. La clasificación basada en la estructura fundamental del esqueleto cíclico es útil para caracterizar químicamente el compuesto, pero carece de relevancia clínica ya que, dentro de una misma familia, aparecen compuestos que cubren todo el espectro de acciones opioides: agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros. Más adelante se explicará la base de esta nomenclatura.

Se suele utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioide.* Sin embargo, en sentido estricto *opiáceo* se refiere específicamente a los productos obtenidos del

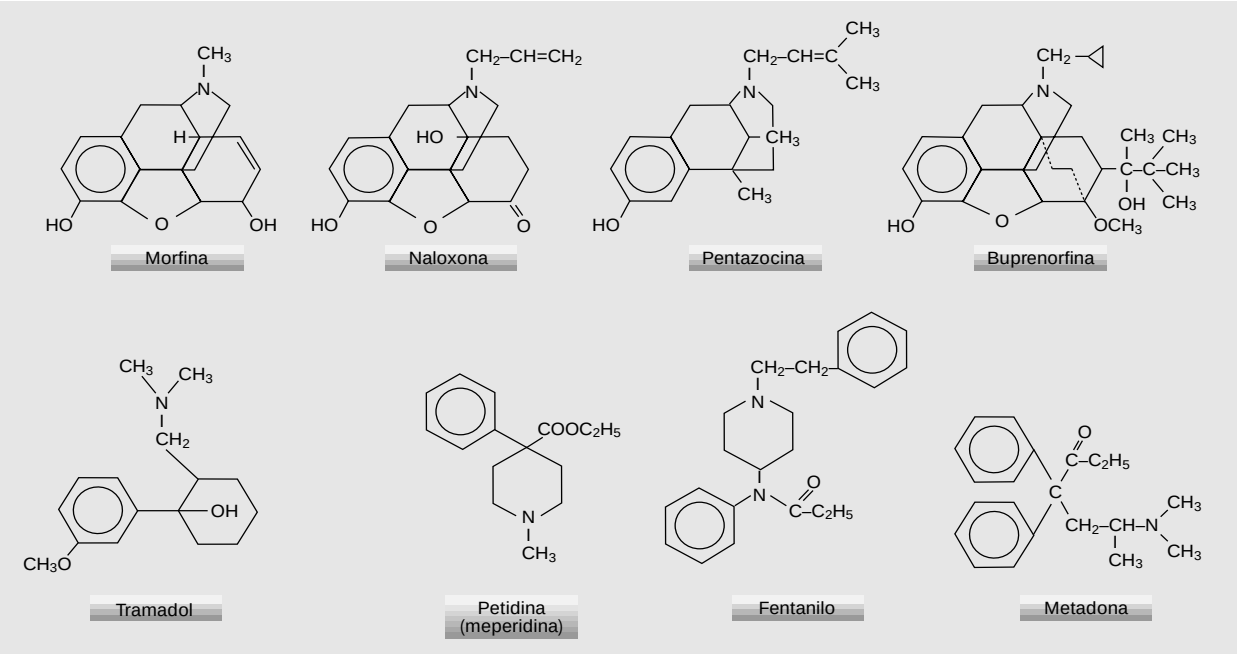


Fig. 25-1. Estructura química de las principales familias de fármacos opioides.

jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que *opioide* abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

a) Estructura pentacíclica. Comprende varios grupos:

α) Productos naturales del opio: **morfina, codeína** y **tebaína.**
β) Derivados semisintéticos: los agonistas **etilmorfina, heroína** (diacetilmorfina) y **dihidrocodeína,** y el agonista/antagonista mixto **nalorfina** (n-alilmorfina).
γ) Derivados morfinónicos: los agonistas **oximorfona** y **oxicodona,** el agonista/antagonista mixto **nalbufina,** y los antagonistas puros **naloxona** (N-alilnoroximorfona) y **naltrexona.**

b) Estructura hexacíclica: oripavinas. Comprende el agonista puro **etorfina,** de gran potencia opiácea, la **diprenorfina,** el antagonista **diprenorfina** y el agonista parcial **buprenorfina.**
c) Estructura tetracíclica: morfinanos. Comprende el agonista **levorfán,** el antagonista **levalorfán** (N-alil-levorfán) y el agonista/antagonista mixto **butorfanol.** El **dextrorfán** es un estereoisómero del levorfán que carece de actividad opioide.
d) Estructura tricíclica: benzomorfanos. Comprende los agonistas/antagonistas mixtos **pentazocina, ketociclazocina** y **ciclazocina.**
e) Estructura bicíclica. Contienen una estructura muy simplificada que mantiene todavía los caracteres compatibles con una elevada actividad morfinomimética.

α) *4-Fenilpiperidinas.* Las principales son los agonistas **petidina** (antes denominada meperidina) y **fenopiridina,** el agonista **profadol,** los utilizados como antidiarreicos **loperamida** y **difenoxilato** (v. cap. 44), y el analgésico menor **tilidina.**
β) *1,2-* y *1,3-diaminas.* Esta serie muestra extraordinaria potencia morfinomimética; sus principales representantes son el **fentanilo,** el **sufentanilo,** el **alfentanilo** y el **remifentanilo.**

f) Derivados de 3,3-difenilpropilamina. **Metadona, L-α-acetilmetadol** y el analgésico menor **dextropropoxifeno.**
g) Aminotetralinas. **Dezocina.**
h) Otros. **Tramadol** (ciclohexano) y **meptazinol** (hexahidroazepina).

2. Receptores opioides

La estereoselectividad de los diversos fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos y las técnicas de fijación estereoselectiva, saturable y competible demostraron la existencia de sitios de reconocimiento específicos que se denominaron receptores opioides. Además, los perfiles farmacológicos o el conjunto de efectos que comprendían parámetros objetivos y subjetivos, tanto agudos como crónicos, mostrados por una amplia batería de fármacos y estudiados en el animal de experimentación y en la especie humana, permitieron diferenciar tres tipos básicos de receptores opioides: el μ, activado por morfina (analgesia, miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotermina e indiferencia hacia los estímulos ambientales), el κ, activado por la ketaciclazocina (miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis), y el σ, activado por SKF10047 o N-alilnormetazocina (midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio).

La identificación en 1975 de los dos primeros ligandos endógenos de carácter neuropeptídico capaces de interactuar específicamente con el receptor opioide, la **met-encefalina** y la **leu-encefalina** (tabla 25-1), sirvió, por una parte, para corroborar la identidad del receptor opioide y, por la otra, para desvelar la existencia de un cuarto receptor, el δ (así denominado por ser hallado inicialmente mediante experimentos realizados en el conducto deferente del ratón), hacia el cual ambos péptidos muestran mayor afinidad que la morfina. En cambio, el receptor σ ha dejado de ser considerado opioide; más bien guarda relación con la acción de ciertos alucinógenos que, como la fenciclidina y la ketamina, podrían actuar sobre sitios reguladores del receptor del NMDA-glutamato (v. cap. 24). La propuesta de otros receptores (p. ej., el ε) no ha sido generalmente aceptada y, en cualquier caso, parece irrelevante.

Tras el descubrimiento de las dos primeras encefalinas (v. cap. 24, IV, B, 5) se identificaron otros péptidos naturales (**β-endorfina, dinorfina,** etc.) con afinidades específicas por uno u otro tipo de receptor, y se realizaron numerosas modificaciones en las estructuras peptídicas que han originado un número ingente de ligandos peptídicos opioides (tabla 25-1), con afinidades y potencias muy diversas por los tres tipos de receptores. Los últimos péptidos naturales descubiertos han sido los tetrapéptidos **endomorfinas** 1 y 2, cuya selectividad por el receptor μ es de 4.000 a 15.000 veces mayor que por el δ y el κ (tabla 25-1). Los péptidos sintéticos suelen ser producidos para incrementar su afinidad, su selectividad por un determinado tipo de receptor, y para alargar la duración de su acción al ser menos sensibles a las peptidasas.

Las técnicas de biología molecular consiguieron clonar los tres tipos principales por este orden, el δ, el κ y el μ, primero en ratón y rata, y después en la especie humana. Sus características más importantes, su relación con sistemas efectores celulares y sus ligandos más específicos naturales y sintéticos quedan expuestos en la tabla 25-2.

En un intento de armonizar la peculiar nomenclatura de los receptores opioides definidos farmacológicamente y molecularmente, el Comité de Nomenclatura y Clasificación de Receptores de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) ha propuesto otra de carácter más general y homogénea con la de los demás receptores de ligandos endógenos, como se indica en la tabla 25-2.

Tabla 25-1. Péptidos opioides naturales y sintéticos

Péptidos naturales de mamíferos	
Met^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
β-Endorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Dinorfina A:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α-Neoendorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Nociceptina:	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfinas:	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2
Péptidos naturales de anfibios	
Dermorfinas:	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH_2
	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys
Deltorfinas	
A:	Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH_2 (deltorfina, dermencefalina)
B:	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH_2 (deltorfina II)
Péptidos sintéticos	
DAMGO:	[D-Ala^2, $MePhe^4$,Gly $(ol)^5$]encefalina
DPDPE:	[D-Pen^2, D-Pen^5]encefalina
DSLET:	[D-Ser^2, Leu^5]encefalina-Thr
DSBULET:	Tyr-D-Ser(OtBu)-Gly-Phe-Leu-Phr (OtBu)
CTOP:	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Ther-Pen-Thr-NH_2
Morficeptina:	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2

Tabla 25-2. Receptores opioides: características y principales ligandos

	μ	δ	κ
Nomenclatura IUPHAR	OP_3	OP_1	OP_2
Nomenclatura molecular	MOR	DOR	KOR
Estructura	400 aa. (humano) 398 aa. (roedor)	372 aa. (humano y roedor)	380 aa. (humano y roedor)
Cromosoma humano	6q24-25	1p34.3-36.1	8q11.2
Sitios de glucosilación	4-5	2	2
Palmitoilación	Sí	Sí	Sí
Sistema efector $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+
Sistema efector $G_{\beta\gamma i}/G_{\beta\gamma o}$	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}
Ligandos endógenos	β-Endorfina Endomorfinas	Encefalinas	Dinorfina A
Ligandos exógenos			
Selectivos			
Agonistas	DAMGO Morfina Metadona Fentanilo Dermorfina	DPDPE Deltorfina DSLET DSBULET	Espiradolina U50488
Antagonistas	CTOP	Naltrindol, NTB	Nor-binaltorfimina
No selectivos			
Agonistas	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina Etilketociclazocina
Antagonistas	Naloxona Naltrexona β-Funaltrexamina	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona

DAMGO, DPDPE, DSLET y DSBULET: péptidos que se explican en la tabla 25-1.
NTB: análogo benzofurano del natrindol.

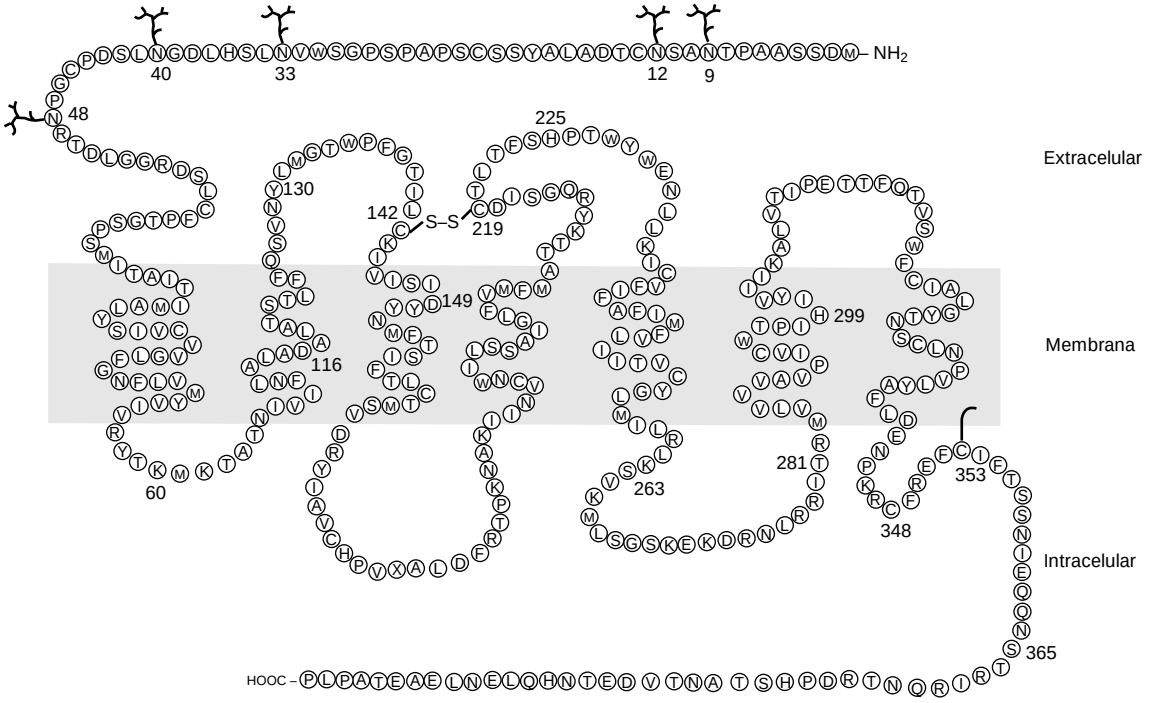


Fig. 25-2. Receptor opioide μ humano. Los residuos 263, 281 y 365 son sitios posibles de fosforilación.

Al igual que los demás receptores asociados a proteínas G (se conocía desde hacía tiempo que los opioides inhiben la adenililciclasa), los tres receptores pertenecen a la familia de proteínas con siete segmentos transmembrana (fig. 25-2). La homología de la secuencia de aminoácidos entre los tres alcanza hasta el 60 % en su conjunto, si bien existen regiones en las que la homología es mayor, como es el caso de los segmentos hidrófobos transmembrana (66 %) y el de los bucles intracelulares, particularmente el segundo y tercero (más del 80 %). Poseen varios sitios de glucosilación en el segmento N-terminal, uno de palmitoilación y varios de fosforilación en el tercer bucle intracelular y en el segmento C-terminal, reacción que puede estar relacionada con mecanismos de desensibilización, como ocurre con otros receptores. El tercer bucle intracelular interviene probablemente en los procesos de acoplamiento con las proteínas G.

La zona del receptor μ a la que se unen los ligandos opioides se encuentra en los segmentos transmembrana; los residuos de ácido aspártico presentes en los segmentos II y III podrían ser los responsables de fijar el N^+ del opioide μ mediante interacción iónica con sus radicales ácidos COO^-. La sustitución de estos residuos de ácido aspártico mediante mutación provocada reduce la afinidad del opioide por el receptor. Sin embargo, cuando se realizan estudios de afinidad de diversos agonistas y antagonistas hacia receptores quimera, en los que se combinan regiones diferentes de los tres tipos de receptores, no se aprecian patrones comunes que permitan dar una visión generalizada sobre cuáles son las áreas del receptor más afines por los diversos ligandos, sugiriendo que cada tipo de receptor puede disponer de mecanismos distintos. Es importante saber también que los sitios de fijación del agonista y del antagonista pueden ser diferentes.

Puesto que los receptores opioides humanos poseen varios intrones, procesos de corte y empalme *(splicing)* alternantes en sitios distintos pueden originar subtipos diferentes para cada receptor. Aunque todavía no se han identificado estos subtipos molecularmente, el análisis farmacológico realizado mediante estudio selectivo de agonistas y antagonistas sugiere la existencia de dos subtipos para el receptor μ, dos para el δ y tres para el κ.

Recientemente se ha clonado un receptor distinto de los otros tres («huérfano») aunque también asociado a proteínas G, con el 50-60 % de homología. Ha sido denominado ORL_1 *(opioid receptor-like protein)*. Su activación mediante altas concentraciones de opioide provoca también inhibición de la adenililciclasa. Sólo tenían ligera afinidad por este receptor las dinorfinas, si bien se ha aislado un nuevo péptido cerebral de 17 aminoácidos llamado nociceptina u orfanina FQ (tabla 25-1) que presenta potencia nanomolar para inhibir la acumulación de AMPc provocada por forskolina en células transfectadas con este receptor. Está por aclarar todavía el papel real de este ligando y de su receptor, ya que se les ha propuesto una función tan dispar como algésica y analgésica.

3. Activación de receptores y consecuencias moleculares

Con extraordinaria frecuencia, la respuesta de una neurona a la acción de un opioide se caracteriza por: *a)* inhibición de la actividad bioeléctrica y *b)* inhibición de la liberación del neurotransmisor en que esa neurona se ha especializado, sea cual fuere su naturaleza, activadora o inhibidora.

Los receptores opioides se encuentran acoplados a diversas formas de proteínas G_i/G_o según la localización neuronal del receptor, sensibles todas ellas a la toxina *pertussis*. La activación de las proteínas $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$ provoca inhibición de la adenililciclasa con reducción del AMPc, apertura de canales de K^+ y cierre de canales de Ca^{2+} (tabla 25-2). El aumento de la conductancia del K^+ produce hiperpolarización de membrana, reducción de la duración del potencial de acción e inhibición de la actividad de descarga de potenciales de acción por parte de la neurona. La consecuencia es una clara inhibición de la actividad bioeléctrica de la neurona y, en la terminación nerviosa, una reducción de la capacidad de liberar el neu-

rotransmisor. Se ha comprobado este tipo de respuesta en múltiples sitios del SNC y el SNP: *locus coeruleus,* hipotálamo, médula espinal, núcleo parabraquial, ganglios raquídeos y plexo submucoso de la pared intestinal. Es importante señalar que el mismo tipo de canales de K^+ afectados por los opioides es también inhibido por los fármacos que activan los α_2-adrenoceptores.

La inhibición de los canales de Ca^{2+} (algunos de los cuales son de tipo N, v. cap. 37), con reducción de la entrada de este ion provoca, aparte cambios de potencial de membrana, una inhibición de la liberación de neurotransmisores. La reducción de los niveles de AMPc repercute en el estado de fosforilación de múltiples proteínas intraneuronales (v. cap. 3), incluidas las que se encuentran en el núcleo para regular procesos de transcripción a partir de genes de acción inmediata y de acción tardía.

Además de estas acciones fundamentales, la activación de receptores opioides en determinadas circunstancias puede producir: *a)* elevación de AMPc por estimulación de una adenililciclasa de tipo II que es activada por las subunidades β/γ de proteínas G_i/G_o (ya que la acción es inhibida por la toxina *pertussis*) y *b)* movilización intracelular de Ca^{2+} a partir de los depósitos del retículo endoplásmico; esta última acción está relacionada con la formación de inositoltrifosfato y, por lo tanto, con la activación de una fosfolipasa C inducida también por las subunidades β/γ de las proteínas G_i/G_o.

4. Dualismo de receptores. Clases de agonistas

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides se hallan resumidas en la tabla 25-3. Cuando dos fármacos activan varias vías neuronales por mecanismos de receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica, nos encontramos ante el denominado *dualismo farmacológico.* Esto parece ocurrir en el caso de los opioides. En efecto, opioides diferentes pueden producir analgesia, pero por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. Si la morfina activa un tipo de receptor (denominado μ) para producir analgesia, se dice que es un agonista opioide; puede ocurrir que otro opioide active un receptor diferente (p. ej., κ) mediante el cual también produzca analgesia, pero en cambio se comporte como antagonista competitivo del receptor μ. En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo, producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista μ interferirá en la acción analgésica de éste y el resultado analgésico neto dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores. Es un analgésico que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. En función de estas posibilidades, que son reales, los fármacos opiáceos se dividen en:

a) Agonistas puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ (tabla 25-4), mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.

b) Agonistas-antagonistas mixtos: en sentido estricto son los opioides capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ, pero sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como

Tabla 25-3. Acciones de los opioides y receptores implicados

Acción	Receptores	Localización
Inhibición del dolor	μ, δ, κ	Asta posterior de la médula espinal y centros supraspinales
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco cerebral: centro respiratorio
Farmacodependencia	μ > κ	SNC: sistemas «gratificantes»
Euforia y sedación	μ	SNC
Disforia y psicotomimesis	κ	SNC
Miosis	μ, κ	SNC
Rigidez muscular	μ	SNC: núcleos basales
Dependencia física	μ > κ; δ?	SNC y SNA
Tolerancia	μ, κ, δ	
Motilidad gastrointestinal	μ, δ?	SNE y centros espinales
Motilidad vesical	μ	SNA y centros espinales
Diuresis		
Inhibición	μ	Hipotálamo/hipófisis
Estimulación	κ	¿Riñón?
Bradicardia	μ > δ = κ	Tronco cerebral
Hipotensión	δ = κ > μ	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Liberación de prolactina	μ	
Liberación de GH	δ > μ	
Liberación de ACTH	μ, κ	
Inhibición de ADH	κ	
Inhibición de LH	μ, δ	

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

Tabla 25-4. Afinidades de fijación de los principales fármacos opioides por los receptores

Fármaco	μ	δ	κ
Morfina	1,8	90	317
Levorfanol	0,6	5,6	9,6
Codeína	2.700,0	> 10.000	—
Metadona	4,2	15	1.628
Fentanilo	7,0	151	470
Petidina	385,0	4.345	5.140
Pentazocina	7,0	106	22,2
Buprenorfina	0,6	1,3	2,0
Naloxona	1,8	27	17,2

Valores de afinidad (K_i, 10^{-9} M) en cerebro de cobaya. Tomados de Traynor, 1996.

antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por activación μ como κ, estos fármacos serán analgésicos; en función de su actividad intrínseca sobre receptores μ, también deprimirán la respiración. Pero, si existe un agonista puro (μ), se comportarán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ. El primer fármaco representativo de este grupo fue la nalorfina, que durante muchos años sirvió como antagonista en casos de sobredosificación de opiáceos. En la actualidad son analgésicos de este grupo la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina. Su valor clínico se analizará más adelante.

c) Agonistas parciales: son los opiáceos que actúan sobre receptores μ con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que, en presencia de un agonista puro, puedan comportarse también como antagonistas. Esto ha añadido cierta confusión, de manera que algunos autores engloban a los agonistas parciales en el grupo de los agonistas-antagonistas mixtos. El fármaco más característico es la buprenorfina.

d) Antagonistas puros: son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opioides, si bien es mayor por μ que por κ y δ. Los antagonistas selectivos mencionados en la tabla 25-2 no tienen aplicación clínica debido a diversos inconvenientes.

II. MORFINA

La morfina continúa siendo el fármaco prototipo y el que más se utiliza para fines terapéuticos (fig. 25-1). Primero se expondrán sus acciones y después las de los demás congéneres, tomando siempre a la morfina como referencia.

1. Acciones farmacológicas

La morfina se caracteriza por activar con gran afinidad y potencia los receptores μ (tabla 25-4). De hecho, la anulación de estos receptores mediante sondas específicas antisentido, o anticuerpos desarrollados frente a zonas críticas del receptor, o mediante supresión de su gen *(knock-out),* o la anulación de la actividad de la proteína G_i/G_o asociada al receptor μ mediante anticuerpos específicos, suprimen la mayor parte de sus acciones, incluida la inducción de farmacodependencia.

1.1. Efectos generales

En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores (con o sin adicción). La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes pueden provocar sueño profundo y coma. La morfina altera el EEG: reduce el ritmo α e incrementa el ritmo lento. Dosis muy altas llegan a provocar episodios críticos, con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje y paroxísticos, que se acompañan de convulsiones, alternantes con períodos de silencio bioeléctrico.

1.2. Analgesia

Es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. Sin embargo, algunos dolores, como los denominados por desaferentización (ciertas neuralgias, miembro fantasma, etc.), se resisten a la acción del opioide. La analgesia es consecuencia de la acción de la morfina sobre los receptores (principalmente μ) situados en diversos puntos del SNC, tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla.

En el *sistema aferente,* la morfina interactúa a nivel espinal con receptores opioides que se encuentran en las terminaciones de las fibras sensitivas primarias que penetran en las astas posteriores, así como con los localizados en dendritas y somas de las neuronas espinotalámicas de las láminas I y V (fig. 25-3). Por este mecanismo reduce la actividad que ha de ascender por la vía espinotalámica. En el mesencéfalo y el diencéfalo, deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y periventricular, y los núcleos intralaminares del tálamo, estructuras que forman parte de las vías espinorreticular y espinomesencefálica.

El *sistema eferente o* descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal tiene su origen en localizaciones cortical, mesencefálica y bulbar (fig. 25-3). Abundan en él neuronas y terminaciones de carácter opioide en íntima conexión con otros sistemas (serotonérgicos, sustancia P, neurotensina, noradrenalina, etc.), que proyectan sus prolongaciones hacia las láminas de las astas posteriores de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides situa-

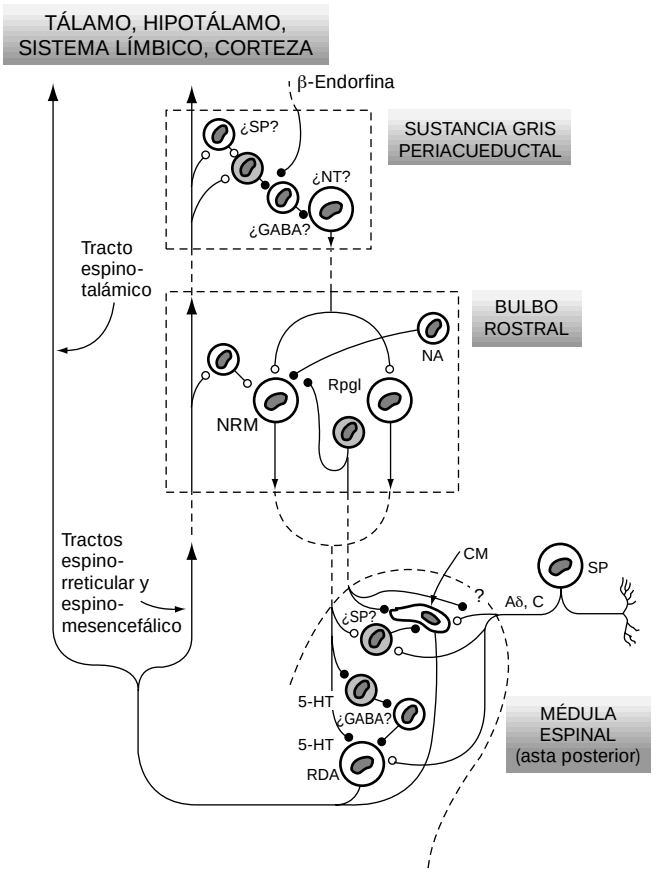


Fig. 25-3. Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los botones blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibidor. Obsérvese la multiplicidad de sistemas neuroquímicos y la hipótesis de que algunos de ellos cotransmitan en un mismo sistema. CM: célula marginal en lámina 1; NA: noradrenalina; NRM: núcleo *magnus* del rafe; NT: neurotensina; RDA: célula de rango dinámico amplio en lámina V; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; SP: sustancia P. Aδ y C: fibras de la sensibilidad nociceptiva aferente. (Modificado de Basbaum y Fields, con autorización de Annual Reviews, Inc.)

dos en estos niveles, particularmente en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) y en el bulbo (núcleos rostroventrales), provoca la activación de un sistema neuronal inhibidor de la transmisión nociceptiva, de proyección descendente (sistema *off* del bulbo), al tiempo que inhibe un sistema contrapuesto también bulbar y descendente de carácter excitador (sistema *on).* La morfina, pues, y los demás agonistas puros utilizan y potencian la función inhibidora descendente que se expresa, en último término, en las astas posteriores de la médula.

La morfina actúa también a nivel *límbico* y *cortical,* donde hay abundantes receptores opioides; de este modo, el opiáceo no sólo suprime o reduce la sensibilidad dolorosa sino que atenúa la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor, sustituyéndolo incluso en ocasiones por una sensación de bienestar o de agrado. Finalmente, algunos datos sugieren la posibilidad de que la morfina actúe también sobre receptores opioides situados en *terminaciones nerviosas periféricas* (los nociceptores), al menos en situaciones caracterizadas por la existencia de un componente inflamatorio crónico.

Todo este conjunto de acciones ejercidas sobre múltiples sistemas y a niveles tan diversos del neuroeje ejercen, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador, y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo.

1.3. Depresión respiratoria

La morfina deprime la respiración de manera dosis-dependiente, por su acción sobre los receptores μ y δ situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. En la especie humana deprime el volumen minuto respiratorio por afectar más la frecuencia que la amplitud; dosis altas llegan a producir ritmos anormales y apnea. La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 y a la hipoxia; por ello desplaza hacia la derecha la curva de relación entre P_{CO_2} y ventilación alveolar y eleva el umbral apneico. La acción de la morfina sobre el ritmo respiratorio es ejercida sobre la protuberancia, mientras que la reducción de la amplitud y de la respuesta al CO_2 lo es sobre el bulbo.

Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta la P_{CO_2} y se reducen el pH arterial y la P_{O_2}, apareciendo acidosis respiratoria. En determinadas enfermedades que requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*), aumenta la respuesta depresora a la morfina e incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave.

El grado de depresión no sólo depende de la dosis sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC; la depresión es máxima por vía IV e intraventricular, y mínima por vía oral y epidural. En este último caso puede aparecer una depresión respiratoria diferida (varias horas después de la administración), probablemente como consecuencia de un acceso en dirección ascendente al encéfalo, vía LCR.

Como la mayoría de los opioides, la morfina deprime la tos principalmente por afectar el conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos (v. cap. 43). Puede producir cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina.

1.4. Acciones neuroendocrinas

Tanto el hipotálamo como la hipófisis en todas sus partes contienen representación de las tres familias de péptidos opioides. La morfina puede modificar la secreción

hipofisaria por actuar tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Estimula la secreción de ACTH, somatotropina, prolactina, β-MSH y hormona antidiurética, e inhibe la secreción de TSH, LH y FSH; pero a las dosis empleadas comúnmente en clínica, estas acciones endocrinas no suelen tener especial importancia.

1.5. Otras acciones centrales

La morfina en la especie humana suele producir *hipotermia* de origen hipotalámico. En otras especies, su acción puede ser hipotérmica o hipertérmica según las dosis y las especies, por acción a múltiples niveles.

Produce *miosis* de gran intensidad por acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al oculomotor; esta miosis puede ser inhibida por fármacos de carácter atropínico. En casos de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica.

Provoca con frecuencia *náuseas* y *vómitos,* sobre todo tras la primera administración y si el individuo está en posición erecta. Se debe a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema y son controlables con neurolépticos clásicos y benzamidas.

En ocasiones y dependiendo de la dosis puede producir *hipertonía muscular* de origen central, quizá por activación de los receptores opioides que existen en abundancia (junto con circuitos opioidérgicos) en los ganglios basales.

En cuanto al componente central de las acciones gastrointestinales y urinarias, véase más adelante (1.7).

1.6. Efectos cardiovasculares

Son complejos porque intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona; si la ventilación pulmonar está asegurada, la función cardiovascular resiste mucho a la acción de la morfina. Puede producir bradicardia de origen vagal, más apreciable si la administración es IV; provoca también hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, que repercute en la reducción de la poscarga y la precarga, respectivamente. Sólo a dosis muy elevadas o en situaciones de shock puede perjudicar seriamente la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede ser debida a la liberación de histamina.

En la circulación cerebral causa vasodilatación por el aumento de P_{CO_2}, con elevación de la tensión intracraneal; esto se ha de tener en cuenta en casos de traumatismos cerebrales o fenómenos expansivos, tratando de asegurar la normocapnia.

1.7. Efectos gastrointestinales y urinarios

Además de las náuseas y los vómitos ya señalados, la morfina provoca un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una inhibición de la actividad neurógena que repercute en una depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia aparecen retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, con hipertonía del esfínter de Oddi.

En estos efectos intervienen una acción central y otra periférica. La acción central deriva de la interacción con receptores situados a nivel supraspinal y espinal. La acción periférica se ejerce sobre los plexos mientéricos, donde inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal (v. cap. 44). Los receptores implicados son preferentemente μ.

Provoca con frecuencia retención urinaria. Este efecto se debe también a una acción supraspinal y espinal, por lo que aparece una inhibición de la respuesta refleja a la micción.

1.8. Desarrollo de tolerancia

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis.

La velocidad con que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general se desarrolla más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión) y en menor grado a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide.

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y depende del tipo de receptor opioide activado, pero en la tolerancia no suelen apreciarse cambios en el número o en la afinidad de los receptores, por lo que el fenómeno parece depender de mecanismos intracelulares que modifican o tratan de equilibrar la alteración inducida en la célula tras la activación del receptor: es un fenómeno posreceptor. Así, por ejemplo, en muchos modelos se ha comprobado un paralelismo entre desarrollo de tolerancia y reducción en la capacidad de los opioides para inhibir la adenililciclasa.

Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor opioide; por lo tanto, si una acción (p. ej., analgesia) es provocada por la activación de cualquiera de dos receptores (p. ej., μ y δ), y se desarrolla tolerancia al agonista de uno de ellos (p. ej., el μ), aún se podrá obtener el efecto mediante el uso del agonista del otro tipo de receptor (en este caso, el δ).

1.9. Desarrollo de dependencia física

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del

opioide o la administración de un antagonista desencadena un síndrome de abstinencia, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física. Su forma de expresarse y los factores que la modulan se describen en el capítulo 33.

La dependencia física se debe a una situación de hiperactividad o hiperexcitabilidad de varios núcleos cerebrales, entre ellos el *locus coeruleus,* provocada por la acción permanente del opioide y, en cierto modo, tapada o larvada mientras el opioide sigue presente ocupando sus receptores. En las neuronas hiperactivadas se aprecian fenómenos moleculares contrarios a los ocasionados por la acción aguda del opioide: aumento de la actividad de la adenililciclasa, de la actividad de proteínas G, de la formación de AMPc, de la fosforilación consiguiente de proteínas y formación de genes de acción inmediata (c-*fos,* c-*jun,* etc.), facilitación de flujos de salida de Na^+ y de entrada de Ca^{2+} con aumento de la actividad bioeléctrica. Este conjunto de fenómenos contribuye, por una parte, a contrarrestar las acciones agudas de la morfina y, por lo tanto, a participar en la tolerancia; y, por la otra, crea un estado de hiperactividad celular que, tan pronto se libera al desaparecer el opioide, se manifiesta de manera más o menos explosiva. Estos fenómenos neuroquímicos se aprecian también en los sistemas cerebrales que tienen que ver con la conducta adictiva (p. ej., sistemas dopaminérgicos mesencefálicos), por lo que pueden constituir la base molecular de dicha conducta.

2. Características farmacocinéticas

Es preciso considerarlas atendiendo a las múltiples vías de administración (tabla 25-5). Por vía oral, la más utilizada en el dolor crónico, la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable (15-64 %) debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado (fracción de extracción hepática de 0,7), luz y pared del tubo digestivo. Por lo tanto, la relación dosis-nivel entre diversos individuos es muy pobre aunque bastante constante en un mismo paciente. Con la morfina de *liberación simple* se alcanza la $C_{máx}$ entre 1,5 y 2 horas de la administración, con una duración del efecto de 4-6 horas. La morfina de *liberación retardada* alcanza la $C_{máx}$ a las 3-3,5 horas de su administración, tiene una semivida de eliminación similar a la de la liberación simple y su acción dura 8-12 horas. Por vía rectal, la biodisponibilidad es del 30 %. Por vía IM y SC las $C_{máx}$ se alcanzan a los 30-60 min, durando el efecto unas 4-6 horas; para tratamientos de larga duración se recomienda la infusión subcutánea por su eficacia y comodidad. Por vía IV el efecto analgésico máximo se alcanza rápidamente, pero es fugaz (2-3 horas), por lo que si se precisa un efecto mantenido, se debe utilizar infusión continua o analgesia controlada por el paciente (v. más adelante). La mayoría de los sistemas permiten combinar la infusión continua con la administración rápida de «bolos».

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero por su hidrofilia atraviesa con dificultad, aunque suficientemente, la barrera hematoencefálica (concentración en LCR: 17,5 % de la plasmática) y bien la placentaria. En el plasma está unida a la albúmina el 35 %. Se elimina el 90 % por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronidación con formación

Tabla 25-5. Datos farmacocinéticos de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía	Biodisponibilidad (%)	$t_{máx}$	Semivida de eliminación	Excreción renal (%)	Duración (h)	Índice de potencia de morfina PO	Comentarios
Morfina				2,5-3	5-10			
	PO	15-64	1,5-2			4-6	1	Metabolitos activos de eliminación más lenta
	PO (l. lenta)		3-3,5			8-12	1	
	IM/SC		0,5-1			4-6	1:0,5-0,15[a]	
	IV		0,1-0,3			2-3	1:0,5-0,15[b]	
Petidina				4-6	10			
	PO	50-60	1-2			2-4	1:8	Metabolito tóxico de eliminación más lenta
	IM		0,25-0,5			2-4		
Metadona				18-47[a]	30			
	PO	90	1-5			4-6	1:0,3-0,25	Almacenamiento en tejidos
	IM		0,5-1			4-8		
Fentanilo	IV			2-7[b]	5-24	0,75-1		Almacenamiento en tejidos
Oxicodona	PO	60	1	5		4-6	1	
Tramadol	PO	68	1,5-2	5	20	4-6	1:10	
Codeína	PO	50	1	3-4	10	4	1:12	¿Profármaco de morfina?
Buprenorfina	SL	60	3	4-45[a]	70 (heces)	6-8	1:0,02	
Pentazocina				2-3	10			
	PO	40	1-3			3-4	1:1,8	
	IM		0,25-1			3-4		
Dextropropoxifeno	PO	60	2	6-20		4-6		Metabolito tóxico de eliminación más lenta

[a] Según sea administración única o múltiple.
[b] Puede ser más lenta con dosis altas o múltiples.
IM: intramuscular; IV: intravenosa; l. lenta: liberación lenta; PO: *per os* (vía oral); SL: sublingual.

de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación.

Sin duda, los metabolitos más abundantes son la M-3-G en mucho mayor grado que la M-6-G, especialmente cuando se emplea la vía oral. Aunque ambos son hidrófilos, se pueden presentar en dos formas, una extendida y otra plegada cuya lipofilia es similar a la de la morfina. La M-3-G carece de actividad analgésica y no tiene afinidad por los receptores opioides; sin embargo, parece capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina y contribuir a algunos de los efectos de intolerancia morfínica. En cambio, la M-6-G tiene afinidad por los receptores y ejerce acciones opioides (analgesia y depresión respiratoria), por lo que puede contribuir a la acción de conjunto de la morfina; ésta puede ser la razón de que la morfina oral en dosis múltiples presente un índice de potencia oral/parenteral superior al que se presenta con dosis única (1:2 frente a 1:6). La excreción de los metabolitos y de morfina se realiza por vía renal. La semivida es muy variable con un valor medio de 3 horas para la morfina y algo mayor para los metabolitos (de 2,5 a 7 horas).

En la insuficiencia hepática se conserva la capacidad de conjugación de la morfina, por lo que no cambia sustancialmente sus constantes farmacocinéticas. La insuficiencia renal favorece la acumulación de los metabolitos, en especial la M-3-G, sin afectar prácticamente la de la morfina. En el anciano disminuyen el volumen de distribución y el aclaramiento. En el niño prematuro, recién nacido y hasta un año de edad, la semivida de eliminación es mayor que en el adulto (de 7 a 14 horas), con menor unión a proteínas y menor aclaramiento plasmático por inmadurez renal y hepática.

Por vía espinal, la cinética es muy distinta: se alcanzan elevadas concentraciones en el LCR, que se mantienen durante varias horas (hasta 24 horas) debido a la escasa liposolubilidad del fármaco que le obliga a permanecer más tiempo en el espacio raquídeo; sin embargo, pasa también a la circulación general en concentraciones suficientes para producir algunos efectos sistémicos.

3. Reacciones adversas e interacciones

Se deducen claramente de sus acciones farmacológicas. En el empleo cotidiano con fines terapéuticos destacan las *náuseas* y los *vómitos,* mayores cuando el enfermo está en posición de pie o ambulatoria; aparece inicialmente en el 50 % de los enfermos, pero se crea tolerancia con rapidez. La *miosis,* el *estreñimiento* y la *retención urinaria* son también frecuentes, no se produce tolerancia a ellos y pueden requerir medidas coadyuvantes.

La *depresión respiratoria* varía según las circunstancias y está sometida a la acción potenciadora de neurolépticos, anestésicos y otros fármacos depresores. También los inhibidores de la MAO potencian la acción depresora de los opioides. Se tendrá especial cuidado en enfermos con enfermedad respiratoria (por la depresión respiratoria), hepática y en ancianos (por la menor metabolización). También pueden producir *prurito, diaforesis, hipertensión intracraneal* e *hipotensión postural.*

Por *sobredosificación* aparecen estupor que evoluciona hacia el coma, depresión respiratoria que llega a la apnea y alteraciones metabólicas secundarias (acidosis respiratoria). Su tratamiento requiere el empleo de naloxona, que tiene además valor diagnóstico, a la dosis de 0,4 mg por vía IV, que se puede repetir varias veces a intervalos cortos. Hay que vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión y taquicardia) o la aparición de un síndrome de abstinencia en un drogadicto. Son necesarias otras medidas de apoyo respiratorio y electrolítico, y hay que considerar el cuadro psicológico y sociológico por el que se ha llegado a la sobredosificación. Ocasionalmente puede producir hipertonía muscular y mioclonías.

En cuanto a la producción de acciones psicológicas e inducción de farmacodependencia, consúltese el capítulo 33.

Los inhibidores de la MAO, los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y las benzodiazepinas intensifican los efectos depresores de los fármacos opioides en general, intensificando sus efectos adversos. Al favorecer la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. El retraso en el vaciamiento gástrico retrasa la absorción de otros fármacos. La dexanfetamina, la hidroxizina, los antidepresivos tricíclicos y los antagonistas del calcio en determinadas circunstancias pueden incrementar la actividad analgésica.

III. OTROS AGONISTAS PUROS

Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores μ. Su potencia en relación con la morfina es muy variable en razón de su afinidad, si bien, salvo excepciones, la eficacia antiálgica es similar. Las reacciones adversas son también similares a las de la morfina con algunas excepciones que en cada caso se señalan.

1. Heroína

Derivado diacetilado de la morfina, tiene mayor liposolubilidad que ésta, por lo que llega antes al cerebro y alcanza allí mayores concentraciones: quizá por eso ejerce una intensa acción euforizante. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral, pero no está admitido en la mayoría de los países por temor a su poderosa adictogénesis. En el organismo se convierte en monoacetilmorfina, morfina y M-6-G, que son los auténticos compuestos activos. No ofrece especiales ventajas prácticas (v. cap. 33).

2. Codeína y dihidrocodeína

La codeína y la dihidrocodeína son los derivados metilado y dihidrogenado de la morfina, respectivamente. Ambas presentan mucha menor afinidad por los receptores μ, por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina (tabla 25-4). Igualmente, deprimen menos el SNC y no ocasionan farmacodependencia. Presentan, además, acción antitusígena (v. cap. 43) y capacidad de provocar estreñimiento (v. cap. 44). Su anal-

gesia es muy útil en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y AINE. Pueden producir náuseas y vómitos, mareo e inestabilidad.

Se absorben bien por vía oral con una biodisponibilidad del 50 % para la codeína y del 20 % para la dihidrocodeína (tabla 25-5). La $C_{máx}$ se alcanza en 1 hora para la codeína y en 1,5-2 horas para la dihidrocodeína. La codeína se elimina principalmente por metabolización: el 90 % por N- y O-desmetilación, y el resto por conjugación. Lógicamente, la N-desmetilación la convierte en morfina, claramente activa; este proceso está sometido a polimorfismo genético (v. cap. 5), de forma que los metabolizadores lentos responderían menos la codeína. La excreción es renal, con una semivida para ambos compuestos de 3-4 horas.

Existe una formulación oral de dihidrocodeína de liberación prolongada cuyo efecto dura unas 12 horas.

3. Petidina

Es el preparado más utilizado de la serie 4-fenilpiperidinas (fig. 25-1). Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia. Tiene además propiedades anticolinérgicas, de ahí que pueda producir taquicardia y no provoque miosis tan intensa; también provoca mayor grado de hipotensión. A dosis altas causa cardiotoxicidad, por lo que no puede emplearse en técnicas de neuroleptoanestesia.

Al ser más lipófila que la morfina, su acción se inicia más rápidamente y dura menos (unas 3 horas) (tabla 25-5). Por vía oral, la biodisponibilidad es baja debido a su abundante metabolismo de primer paso; lo habitual es administrarla por vía parenteral para dolores agudos, siendo la $C_{máx}$ de 15-30 min (vía IM). El 50 % se une a proteínas y alcanza concentraciones en LCR el 50 % inferiores a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria. En el hígado se metaboliza por hidrólisis, desmetilación y conjugación, destacando el metabolito *norpetidina* por su abundancia y actividad tóxica. La petidina y la norpetidina se excretan por riñón; sus semividas de eliminación son de 4-6 horas y 14-21 horas, respectivamente; por lo tanto, con administraciones repetidas el metabolito se acumula y provoca efectos tóxicos con mayor facilidad. Ésta es la razón de que pacientes ancianos, recién nacidos u otros con insuficiencia renal o hepática toleren muy mal la petidina: en la cirrosis, el aclaramiento se reduce el 25 %; en la insuficiencia renal, la reducción llega al 67 %; en los recién nacidos, la semivida de la petidina es de 13 horas y la de la norpetidina de 62 horas.

Aparte las reacciones adversas típicas de los opioides, la petidina produce efectos adversos de carácter neurológico y cardiológico, especialmente por su conversión en norpetidina. Puede originar fenómenos de excitación con sequedad de boca, desasosiego, aumento de la actividad muscular, agitación, temblor muscular o sacudidas, fenómenos delirantes con desorientación, alucinaciones y, ocasionalmente, crisis convulsivas que serán más posibles en enfermos epilépticos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta en forma de arritmias ventriculares.

Los inhibidores de la MAO aumentan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hiperpirexia, alucinaciones y coma).

La dosificación se expone en la tabla 25-6.

Al mismo grupo químico de la petidina pertenecen el **difenoxilato** y la **loperamida** que, por atravesar peor la barrera hematoencefálica, no ejercen acciones centrales (salvo en caso de sobredosificación) y se emplean como antidiarreicos (v. cap. 44), y la **tilidina**. Ésta es más activa por vía oral que parenteral, quizá porque sean sus metabolitos los responsables de la actividad antiálgica; tiene también propiedades adictógenas.

4. Metadona

Derivado de 3,3-difenilpropilamina (fig. 25-1), es ligeramente más potente que la morfina, con la que comparte todas sus propiedades farmacológicas (tabla 25-4). No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y niveles plasmáticos, por lo que dosis sucesivas administradas con el ritmo impuesto por la reaparición del dolor llegan a producir acumulación e intensa depresión respiratoria. Posiblemente esto se deba a una distribución y fijación heterogéneas en los núcleos cerebrales.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos, de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor.

Por vía oral, la absorción es buena y rápida, aunque variable, y su biodisponibilidad es elevada (90 %) (tabla 25-5), alcanzándose la $C_{máx}$ entre 1 y 5 horas. Se une a proteínas en el 60-90 % (principalmente a la α_1-glucoproteína) y se distribuye ampliamente por los tejidos donde llega a acumularse como reservorio, sobre todo en administración repetida, liberándose lentamente. Se metaboliza por desmetilación y reducción; se ha sugerido la posibilidad de autoinducción; la fracción metabolizada aumenta cuando el tratamiento es crónico. La excreción es principalmente por vía renal (entre el 15 y el 60 % tras dosis única), aumentando cuando la orina es ácida. Tras administración única, la semivida es de unas 18 horas, pero la duración de la analgesia es de 4-6 horas; en cambio, tras administración crónica la semivida aumenta hasta 47 horas, quizá debido a la acumulación en los tejidos. La disparidad entre duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. La insuficiencia hepática o renal no parecen obligar a modificar las pautas de administración de metadona, pero los fármacos inductores (fenitoína y rifampicina) pueden reducir la duración de la analgesia.

Tabla 25-6. Dosificación de los opioides con fines analgésicos

1. **Morfina**
   a) Dolor agudo
   Bolo intravenoso: 2,5 mg cada 5 min hasta que ceda el dolor
   Perfusión IV: dosis inicial de 5-15 mg en 30 min, seguida de 2,5-5 mg cada hora
   Intramuscular: 5-15 mg cada 2-4 h
   Epidural: 2-15 mg cada 12-24 h
   Intratecal: 0,25-1 mg cada 12-24 h
   Rectal: 15 mg cada 2-4 h
   Niños (postoperatorio IV): 10-30 μg/kg/h
   b) Dolor crónico
   Oral: 5-200 mg cada 2-4 h
   Intravenosa: 10-100 mg cada 2-4 h
   Perfusión IV: 5-200 mg/h
   Perfusión SC: 5-200 mg/h
   Intramuscular: 5-200 mg/h
   Epidural: 5-100 mg cada 8-24 h
   Subaracnoidea: 0,5-5 mg cada 8-24 h
   Infusión subaracnoidea: 0,5-30 mg/día
   Intraventricular: 0,25-1 mg cada 12-24 h
   Rectal: 10-30 mg cada 2-4 h
2. **Petidina**
   Oral: 50-100 mg cada 3-4 h
   Intramuscular: 50-100 mg cada 3-4 h (150 mg, si el dolor es muy intenso)
   Intravenosa: 25-50 mg lentamente cada 3-4 h (máximo: 200 mg/día)
   Niños: 1-2 mg/kg IM o 1 mg/kg en perfusión IV lenta, cada 4 h
3. **Metadona**
   Oral o intramuscular: empezar con 5-10 mg cada 6-8 h, y modificar según respuesta, grado de tolerancia, etc.
4. **Nalbufina**
   Parenteral: 10-20 mg (paciente de 70 kg) cada 3-6 h
   Niños: 0,3 mg/kg
5. **Pentazocina**
   Oral: 50-100 mg cada 3-4 h, modificar dosis y ritmo según necesidad hasta un máximo de 500 mg/día
   Niños (< 12 años): 25 mg cada 3-4 h
   Rectal: 50 mg
   Parenteral: 30 mg IV o 30-60 mg IM (SC) cada 3-4 h
   Niños (< 12 años): 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg IM (SC)
6. **Tramadol**
   Oral: 50-100 mg cada 5 h
   Rectal: 100 mg cada 8-12 h
   Parenteral (SC, IV): 100 mg cada 6-12 h
   Infusión IV: 12-14 mg/h
   Niños: 1-1,5 mg/kg/día
7. **Buprenorfina**
   Parenteral: 0,3-0,6 mg cada 8 h
   Oral: 0,4-0,8 mg cada 8 h (o más en caso de tolerancia)
8. **Fentanilo**
   Transdérmico: 50-100 μg/h
   Epidural: 100 μg
9. **Opioides menores**
   Codeína PO: 30-200 mg cada 4 h
   Propoxifeno PO: 65 mg cada 4-6 h (máximo, 390 mg/día)

La dosificación está señalada en la tabla 25-6.

El **dextropropoxifeno** es un enantiómero óptico de la metadona con menor actividad analgésica que ésta y menor potencia que la codeína; por vía oral, 90-120 mg de dextropropoxifeno corresponden a 60 mg de codeína; su efecto analgésico dura 4-6 horas (tabla 25-5). Se absorbe bien por vía oral con $C_{máx}$ de unas 2 horas. Se metaboliza ampliamente, siendo su principal metabolito el *norpropoxifeno* que se elimina por riñón y posee una semivida más larga (15-30 horas) que la del dextropropoxifeno (6-20 horas) y es más tóxico (temblor y convulsiones); por este motivo, no se debe administrar de forma crónica en pacientes con hipofunción renal, incluidos los ancianos. Los signos de toxicidad son la depresión central y respiratoria, convulsiones, alucinaciones, toxicidad cardíaca y edema pulmonar. Existe un preparado de acción sostenida cuyo efecto dura 8-12 horas.

El **L-α-acetilmetadol** es más activo por vía oral que parenteral; se fija intensamente a receptores opioides y por ello se ha utilizado en algunos programas de estabilización de drogadictos (v. cap. 33).

5. Fentanilo y derivados

Están relacionados estructuralmente con la petidina (fig. 25-1). El **fentanilo** es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que es el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva (v. cap. 28).

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartimental, en que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración IV, penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios). Se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. No se han observado modificaciones farmacocinéticas en pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o ancianos.

El fentanilo se emplea principalmente en anestesia (v. cap. 28). Pero la disponibilidad de nuevas vías de admi-

nistración permite obtener concentraciones más estables en la médula espinal (vía epidural) o en sangre (vías transmucosa oral y transdérmica), razón por la que se está utilizando también para controlar el dolor (agudo y crónico). Por *vía espinal,* su elevada liposolubilidad facilita la rápida penetración en la médula, donde alcanza altas concentraciones, pero también es más rápida la salida, así como el escape del opioide hacia los vasos sanguíneos medulares, perimedulares y peridurales. Por todo ello, la analgesia es rápida y profunda, pero menos duradera (máximo: 1-4 horas) que con morfina. Por la *vía transmucosa oral,* la biodisponibilidad es de casi el 50 %, con un $t_{máx}$ de 25 min y una $C_{máx}$ de 1,4-3,8 ng/ml; la semivida de eliminación es de 7 horas. Por *vía transdérmica,* la absorción es buena, aunque lenta. La biodisponibilidad llega a ser del 90 %; los niveles plasmáticos alcanzados se estabilizan hacia las 14 horas y muestran gran variedad interindividual, con una semivida de unas 17 horas debida probablemente al lento proceso de absorción.

La dosis como analgésico por vía IV es de 100-200 μg y como anestésico de 50-150 μg/kg. Por vía epidural, la dosis analgésica es de 100 μg y por vía transdérmica las dosis varían entre 25 y 100 μg/hora.

El **sufentanilo** tiene una liposolubilidad 2 veces mayor que el fentanilo, por lo que su penetrabilidad en el SNC es aún más rápida; su potencia es de 400 a 1.000 veces mayor que la de la morfina. Sus propiedades farmacodinámicas son similares a las del fentanilo, aunque su potencia analgésica es 10 veces mayor. Se emplea preferentemente en anestesia (v. cap. 28), aunque también se está utilizando como analgésico por vías especiales (epidural y nasal). Se une a proteínas plasmáticas en el 93 % y presenta un $t_{1/2\beta}$ de 2,7 horas, siendo su aclaramiento de 12,7 ml/kg/min. La dosis analgésica por vía IV es de 15-30 μg y la anestésica, de 5-20 μg/kg.

El **alfentanilo** es menos liposoluble que el sufentanilo y se une más intensamente a proteínas plasmáticas, por lo que su volumen de distribución es más pequeño y es más asequible al metabolismo hepático; en consecuencia, el aclaramiento hepático es más rápido y la semivida de eliminación, más corta que la del fentanilo (75-95 min). Penetra con rapidez en el SNC; a la dosis de 170 μg produce pérdida de conciencia y con 5-8 μg/kg produce buena, pero corta analgesia.

El **remifentanilo** contiene la misma estructura básica de los anteriores, pero con la adición de un grupo metilpropanoico en enlace éster, unido al anillo piperidínico. El grupo metiléster es hidrolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares, por lo que la semivida del fármaco es extraordinariamente corta (3-5 min) e independiente de las funciones hepática y renal. Por este motivo, el opioide es administrado en infusión y sus acciones se ajustan con bastante precisión a la velocidad de infusión de forma que, al suspenderla, los efectos opioides desaparecen con rapidez. Su aplicación más inmediata es en anestesia y en la analgesia postoperatoria.

6. Tramadol

Es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína (fig. 25-1) y, como ésta, tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los μ que por los δ o los κ. En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina); pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo: puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotonérgicos y noradrenérgicos troncoespinales (fig. 25-3), ya que el fármaco inhibe la recaptación de las correspondientes aminas.

El tramadol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (–). Cada enantiómero presenta una potencia diferente para unirse a los receptores μ y para inhibir la recaptación de aminas. Cuando se combinan, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, parece que tiene escasa potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68 % (tabla 25-5). Se distribuye con rapidez, se une a proteínas en el 20 %, y pasa la barrera placentaria. Se metaboliza en el 80 % por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del tramadol (7-9 horas frente a 5-6 horas). Esta desmetilación requiere la acción del CYP2D6, estando sometida a un polimorfismo genético de tipo debrisoquina (v. capítulo 5).

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es rara la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). Deben evitarse los inhibidores de la MAO.

IV. AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS

1. Concepto y acciones farmacológicas

Son opioides que tienen diversa *afinidad* por los receptores μ, κ, δ y algunos de ellos, σ. En general tienen elevada *actividad intrínseca* sobre receptores κ (tabla 25-4), por lo que se comportan como agonistas κ, pero escasa o nula sobre receptores μ, en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas de los agonistas μ puros.

Puesto que, en virtud del *dualismo de receptores* (v. I, 4), la activación μ y κ produce analgesia, miosis e hipotermia, los agonistas-antagonistas mixtos evocan estos efectos (tabla 25-3). En animales de experimentación es posible discriminar la analgesia μ y κ, tanto espinal como supraspinal, según el tipo de excitación dolorosa térmica, química o mecánica. Esto no es posible hacerlo en la especie humana a las dosis clínicas utilizadas, pero la acción analgésica de los activadores κ tiene un techo de eficacia antiálgica algo inferior al de los agonistas μ. Puesto que la depresión respiratoria y la hipertonía del tubo digestivo son efectos μ (y δ), los fármacos de este grupo ejercen menor depresión respiratoria o, al menos, su techo de depresión es menor (pendiente plana de las curvas dosis-efecto) y no provocan incrementos de presión en vías biliares.

La activación κ produce efectos subjetivos claramente diferenciales de los inducidos por la activación μ. Aparecen sensaciones de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, incoordinación, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. A dosis altas pueden aparecer cuadros de seudoalucinaciones, que no deben confundirse con las alucinaciones auténticas evocadas por la fenciclidina y otros agonistas de receptores σ.

Estos efectos, en buena parte de carácter disfórico, invitan menos a abusar de los agonistas-antagonistas mixtos; sin embargo, llegan a producir farmacodependencia, de naturaleza diferente a la generada por agonistas μ, de forma que no existe dependencia cruzada entre ambos grupos. En efecto, el síndrome de abstinencia producido al suspender la acción μ no es suprimido ni aliviado por los agonistas/antagonistas mixtos; por el contrario, en virtud de su acción antagonista μ, estos fármacos son capaces de desencadenar un síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente agonistas μ puros.

Los principales fármacos de este grupo son: **pentazocina, ciclazocina, ketociclazocina** y el **butorfanol;** más discutibles son la **nalorfina** y la **nalbufina.** Para algunos, también debe incluirse la **buprenorfina** (fig. 25-1).

2. Pentazocina

Su acción se debe principalmente al isómero *l.* Por vía parenteral es 3 veces menos potente que la morfina, por lo que 30-60 mg equivalen a 10 mg de morfina; por vía oral, su eficacia analgésica es sólo moderada, entre la del paracetamol y la codeína. Por los efectos psicomiméticos y disfóricos que produce, no conviene pasar de los 45-60 mg en cada dosis, lo que limita su eficacia. Además de las propiedades inherentes a este grupo, con frecuencia provoca taquicardia, hipertensión y elevación del consumo miocárdico de O_2, por lo que no se debe utilizar en la angina de pecho e infarto de miocardio, pero sí, en cambio, en hipotensos.

Se absorbe bien por vía oral, pero sufre abundante metabolismo presistémico, por lo que muestra amplia variabilidad en los niveles plasmáticos alcanzados. Sus características farmacocinéticas se señalan en la tabla 25-5. La dosis parenteral habitual es de 20-60 mg (IM, SC o IV) cada 3-4 horas, sin superar los 360 mg/día. Por vía oral, la dosis es de 50-100 mg cada 3-4 horas sin pasar de los 600 mg/día. En algunos países, la forma oral está asociada a naloxona a dosis que por esta vía no alcanza niveles antagonistas, para evitar su utilización ilegal por vía IV. Por vía rectal, 50 mg proporcionan una analgesia algo más prolongada que por vía oral. En niños pequeños, la dosis es de 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg SC, y en niños de 6-12 años, 25 mg cada 3-4 horas por vía oral.

Además de las reacciones adversas y los problemas propios de los agonistas-antagonistas mixtos, la pentazocina puede producir en ocasiones agranulocitosis. Las acciones tóxicas opiáceas son antagonizadas con naloxona: en general bastan 0,4-2 mg divididos en varias tomas, pero a veces se requieren dosis incluso de 15-20 mg.

3. Butorfanol y nalbufina

Sus acciones opiáceas son similares a las de la pentazocina, pero la potencia es mayor, por lo que se requieren dosis menores. La nalbufina no modifica los parámetros hemodinámicos: reduce la carga cardíaca con cambios mínimos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la presión de la arteria pulmonar. Las características cinéticas se resumen en la tabla 25-3. La nalbufina presenta baja incidencia de reacciones psicotomiméticas.

V. AGONISTAS PARCIALES

El opiáceo mejor caracterizado del grupo es la **buprenorfina** (fig. 25-1), pero incluso ésta es incluida a veces en el de los agonistas-antagonistas mixtos. Pertenece al grupo de las oripavinas y es unas 25-30 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter μ, aunque muestra también afinidad por receptores κ (tabla 25-4). La analgesia es muy duradera (5-8 horas), probablemente porque su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociarse. Por esto mismo: *a)* si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y *b)* en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, siendo preciso extremar las técnicas de reanimación o recurrir a fármacos analépticos. Produce depresión respiratoria aunque la curva dosis-efecto tiene una pendiente más plana que la de los agonistas puros; provoca miosis, aumento de presión en vías biliares, sedación, náuseas y vómitos al igual que los demás opioides y, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Contra las primeras impresiones que indujeron a no incluir la buprenorfina entre los opioides adictógenos, llega a producir farmacodependencia, si bien de forma más lenta.

Por vía oral, la biodisponibilidad es muy baja (16 %) pero por vía sublingual aumenta al 56 % (entre el 16 y el 94 %) (tabla 25-5), siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo, el incremento de niveles plasmáticos es algo lento, con un $t_{máx}$ de 3 horas (entre 1,5 y 4 horas). Se une a proteínas en el 96 %, el V_d es de 2,5 l/kg y posee un alto nivel de aclaramiento, de 900-1.200 ml/min, debido a la rápida eliminación por bilis en forma activa y a su metabolización por glucuronidación y N-desalquilación. La semivida terminal es de 4-6 horas.

Se administra habitualmente por vía sublingual (0,4 mg cada 8 horas) y por vía parenteral (0,3 mg, IM o IV) según la urgencia y la intensidad del dolor.

VI. ANTAGONISTAS PUROS

1. Naloxona y naltrexona

1.1. Acciones farmacológicas

La naloxona y la naltrexona son derivados morfinónicos (v. I, 1) (fig. 25-1), que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de receptores opioides, por los que muestran el siguiente orden de afinidad: $\mu > \delta > \kappa$. La naltrexona es 2 veces más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar. Antagonizan tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos: analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares, bradicardia, estreñimiento, retención urinaria y convulsiones. También antagonizan la analgesia provocada por maniobras capaces de elevar la liberación de opioides endógenos (p. ej., la provocada por ciertas formas de estrés, acupuntura y electroacupuntura, etc.) y la depresión respiratoria en la que existe un componente de hiperfunción opioide (p. ej., ciertas formas de apnea del sueño, tanto en recién nacidos como en adultos). En individuos con dependencia producen síndrome de abstinencia.

En personas sanas, la naloxona no produce efecto alguno a dosis de hasta 4 mg/kg, pero con dosis superiores puede causar alteraciones de conducta con sudoración, bostezos, ansiedad y síntomas subjetivos de ira, depresión, confusión y alteraciones cognitivas.

1.2. Características farmacocinéticas

Ambas se absorben bien, pero sufren abundante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja (alrededor del 5-10 %). Sin embargo, puesto que el volumen de distribución de la naltrexona es 3 veces mayor que el de la naloxona (15 y 5 l/kg, respectivamente), y la semivida puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (1-10 y 1-1,5 horas, respectivamente), la naltrexona por vía oral llega a alcanzar niveles terapéuticos que se mantienen durante tiempo suficiente. Se metabolizan por oxidación (N-desalquilación), reducción y conjugación con ácido glucurónico; algunos metabolitos (6-β-naloxol y 6-β-naltrexol) son ligeramente activos.

1.3. Reacciones adversas

Por sí mismas, la naloxona y la naltrexona no ejercen efectos apreciables; con la naltrexona a dosis altas se han descrito en ocasiones aumentos de enzimas hepáticas, sin que se haya podido demostrar histológicamente una lesión hepática. Sin embargo, en pacientes tratados con dosis altas de opioides la reversión aguda de las acciones depresoras con naloxona puede ocasionar una crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular, y edema agudo de pulmón, que ha sido mortal en algunos casos. Por eso se recomienda iniciar la administración de naloxona con dosis muy pequeñas y vigilar la respuesta cardiovascular.

En pacientes con dependencia producen síntomas de abstinencia aguda (v. cap. 33).

VII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Agonistas opioides

1.1. Dolor

La morfina y la mayoría de los agonistas, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales son considerados *opiáceos mayores* porque llegan a aliviar o suprimir dolores agudos de gran intensidad: dolores del postoperatorio, parto, cuadros abdominales agudos, traumatismos, cólicos renales y biliares, infarto de miocardio y angina inestable. Lo mismo sucede con los dolores crónicos intensos que acompañan tan frecuentemente el crecimiento y la evolución de las neoplasias. Hay dolores, sin embargo, que resisten la acción del opioide, como los dolores por desaferentización (postherpético, desgarros nerviosos, miembro fantasma, etc.), las causalgias, etc. El techo antiálgico no es idéntico para todos los opioides, considerándose que con los agonistas puros se alcanza mayor eficacia en dolores muy intensos, quizá porque es posible administrar dosis mayores al no producir reacciones disfóricas y psicomiméticas.

La vía de administración, la forma, las dosis y el ritmo de dosificación varían extraordinariamente según la situación que se deba tratar (aguda o crónica), el estado del paciente, la tolerancia desarrollada, etc. (tabla 25-6). Todo ello condiciona el esquema terapéutico, pero, en principio, no hay razón por la que un paciente tenga que sufrir innecesariamente. El alivio del dolor es un deber, si bien nunca debe servir para oscurecer o hacer olvidar un diagnóstico etiológico.

El analgésico más versátil y más utilizado es, con mucho, la morfina. El desarrollo tecnológico aplicado a las

formas de administración crónica ha aumentado de manera extraordinaria, hasta el punto de haberse hecho asequible el uso de bombas de infusión portátiles que son perfectamente controlables incluso por el paciente. Además, la demostración palpable de que el efecto antiálgico es función, para cada paciente, de un determinado nivel plasmático (o, en su caso, espinal) y de que lo más conveniente es mantener este nivel con una constancia razonable ha motivado la expansión en el empleo de bombas de infusión tanto para dolores de duración media (p. ej., dolores postoperatorios) como de duración prolongada (p. ej., dolor del canceroso). Estas bombas contienen reservorios en los que se inyectan las soluciones al ritmo preciso. Un paso más en el camino por conseguir un control permanente del dolor ha sido la demostración de que, cuando las circunstancias lo aconsejan, es el propio paciente quien mejor llega a controlar la administración de opiáceo: *analgesia controlada por el paciente.* De este modo se está pasando de una sociedad en la que predominaba el temor (a veces, terror) al opiáceo, con un índice muy bajo de utilización de morfina (y un índice muy alto de sufrimiento y dolor inútil), a otra en la que el paciente, gracias a su bomba de infusión, se autoadministra la morfina. Lógicamente, este sistema posee unas medidas de control que impiden la sobredosificación del producto.

La *vía intravenosa* se utiliza en casos de emergencia de dolor intenso, si el paciente está en malas condiciones o si existe escasa perfusión tisular. Se puede administrar en forma de bolo o de infusión (tabla 25-6). Conviene que la velocidad del bolo no sobrepase el valor de 1 mg/min, por lo que es aconsejable diluir previamente el contenido de una ampolla (10 mg en 1 ml) en 10 ml de suero glucosado. En el entorno hospitalario es cada vez más frecuente recurrir a la infusión intravenosa bajo vigilancia; en este caso se administra una dosis de choque inicial. Dentro de la infusión continua con el sistema de bomba, se ha incorporado con éxito la *vía subcutánea* (tabla 25-6) para el tratamiento del dolor del canceroso.

La *vía oral* se reserva para dolores agudos no muy intensos o para dolores crónicos, por ejemplo, el canceroso. Una vez agotados los analgésico-antitérmicos y AINE, solos y asociados a opiáceos menores (codeína), se puede recurrir a los preparados sublinguales de buprenorfina, solución acuosa de morfina y metadona. La utilización de uno u otro compuesto dependerá del tipo y la intensidad de dolor, las características del paciente y la experiencia y familiarización del médico con cada preparado. La dosis de morfina oral, en solución o en tabletas, es muy variada (desde 2,5 hasta 180 mg por dosis, cada 4 horas), porque depende del tipo de dolor y de paciente, de la intensidad de la metabolización hepática y de la intensidad de la tolerancia desarrollada. La dosis más habitual de morfina es de 20 mg cada 4 horas, mientras que con la buprenorfina sublingual es de 0,4 mg cada 6-8 horas y con metadona puede ampliarse hasta 12-24 horas. Se han obtenido tabletas de *liberación mantenida* de morfina, que consiguen niveles estables de hasta 12 horas. Por estas vías, el riesgo de depresión respiratoria es escaso y la dependencia física que se crea es de poca intensidad.

La *vía rectal* resulta útil en los pacientes que no puedan utilizar la vía oral porque no están con plena conciencia, tienen náuseas y vómitos, presentan problemas para la deglución o, por causa del enlentecimiento del vaciado gástrico provocado por la morfina, presentan problemas de absorción. La biodisponibilidad de la morfina rectal es de alrededor del 30 %, pero, al igual que sucede con la vía oral, la variabilidad interindividual es grande; además, la velocidad de absorción es algo lenta, lo que retrasa la obtención del pico máximo. Sin embargo, estos inconvenientes son relativos cuando el tratamiento es crónico.

Los *opioides menores,* como la codeína (30 mg cada 4-5 horas), el propoxifeno (65 mg cada 4-6 horas) y la pentazocina oral (30-60 mg cada 4 horas), se reservan para dolores de moderada intensidad, pudiendo administrarse solos o asociados a los AINE, con los cuales pueden llegar a producir una sinergia al deprimir el dolor por mecanismos diferentes.

La *vía espinal* (intratecal y epidural) se está utilizando con frecuencia para el tratamiento de ciertos dolores agudos (parto, ciertos postoperatorios, etc.), dolores crónicos (con implantación de catéteres) y para intervenciones quirúrgicas torácicas. En la tabla 25-7 se especifican las dosis de cada opioide y las características de la analgesia, tomando como modelo el dolor agudo postoperatorio. En general, la analgesia por esta vía se caracteriza por tener un techo antiálgico elevado, una duración de acción prolongada y menor incidencia de reacciones adversas de localización central, pero pueden aparecer complicaciones locales, retención urinaria y depresión respiratoria diferida. La *vía intraventricular* exige una técnica muy desarrollada y se reserva para dolores no vencibles ni abordables por otras vías o métodos menos peligrosos.

Progresivamente aparecen nuevas formas y sistemas de administración que pueden ser aplicadas para situaciones muy concretas, como la *vía transdérmica* para el fentanilo (en parches que lo liberan a velocidades de 25-100 μg/ml), la *vía bucal* para la morfina, etc. La *vía sublingual* se ha extendido notablemente a partir de la introducción de la buprenorfina, pero también es aplicable a la morfina (tabla 25-6).

1.2. Anestesia

El empleo de opioides en anestesia se encuentra muy generalizado.

En algunas ocasiones, las dosis son pequeñas y tratan de completar la actividad analgésica de los anestésicos generales, pero con bastante frecuencia el opioide se administra a dosis muy elevadas (en particular, el fentanilo y sus derivados) como elemento sustancial de la anestesia (v. cap. 28).

Tabla 25-7. Características de la analgesia postoperatoria producida por opioides aplicados por vía epidural

	Dosis (mg)	Comienzo (min) (rango o media ± DE)	Efecto máximo (min) (rango o media ± DE)	Duración (h) (rango o media ± DE)
Morfina	5-10	23,5 ± 6	30-60	6-24
Heroína	5-6	5	9-15	2-21 (12,4 ± 6,5)
Petidina	30-100	5-10	12-30	4-20 (6,6 ± 3,3)
Metadona	5	12,5 ± 2	17 ± 3	8,7 ± 5,9
Fentanilo	0,1	4-10	20	5,7 ± 3,7

1.3. Edema agudo de pulmón

La morfina a dosis habituales, asociada a otras medidas terapéuticas, reduce la precarga y la poscarga aliviando la congestión pulmonar y cardíaca; al mismo tiempo, reduce la sensación muy agobiante de falta de aire.

1.4. Supresión de la tos

Véase capítulo 43.

1.5. Regulación del ritmo respiratorio

En ocasiones conviene deprimir la actividad respiratoria espontánea con el fin de adaptar el ritmo respiratorio a las necesidades del respirador; ayuda a ello la morfina que, al elevar el umbral apneico, anula la ritmogénesis a poco que disminuya la P_{CO_2}. En la disnea grave de situaciones terminales es posible aliviar el esfuerzo y la angustia respiratoria con dosis moderadas de morfina.

1.6. Cuadros diarreicos

Véase capítulo 44.

2. Antagonistas opioides

En la clínica se utilizan fundamentalmente para suprimir los efectos tóxicos de los agonistas opioides, con dos aplicaciones principales: *a)* la reversión inmediata de la depresión del SNC provocada por fármacos opioides, especialmente —por su gravedad inmediata— la depresión del centro respiratorio y la hipotensión, y *b)* la prevención de los efectos subjetivos de los opioides, en personas con dependencia de éstos que han decidido someterse a tratamiento de deshabituación.

Existen otras situaciones patológicas a cuya sintomatología puede contribuir un *incremento de la función* de sistemas opioides endógenos; en estos casos, la aplicación del antagonista no ofrece un efecto seguro, pero en ocasiones resulta útil y, bajo estrictas condiciones de ensayo, se puede emplear. Entre estas aplicaciones se encuentran las siguientes: *a)* síndromes de insensibilidad dolorosa; *b)* conducta autolesiva en personas con deficiencia mental profunda (v. cap. 34); *c)* ciertos cuadros de amenorrea hipotalámica; *d)* algunos casos de hiperfagia con aumento de peso; *e)* reversión de depresión central generada por fármacos no opioides; *f)* shock endotóxico e hipovolémico, y *g)* algunos síndromes de hipoventilación respiratoria central (p. ej., en algunos casos de apnea del sueño, síndrome de Leigh, etc.) y enfermedad pulmonar crónica.

De acuerdo con su cinética, la naloxona sólo se puede utilizar de forma aguda y por vía parenteral, mientras que la naltrexona se emplea, además, en forma crónica y por vía oral. Para suprimir la intoxicación aguda de opioides, la dosis inicial de naloxona es de 5-10 μg/kg IV, que se puede repetir con intervalos de 2-3 min hasta alcanzar la respuesta deseada. Si 2 mg no consiguen revertir la depresión, lo más probable es que no se deba a opioides o que exista una intoxicación mixta de opioides y no opioides. La acción de la naloxona es breve y, con frecuencia, inferior a la del agonista para cuya sobredosificación se utilizó; por ello se emplea también en infusión IV, a la dosis de 2,5 μg/kg/h, o bien se repite una segunda serie de naloxona 1 o 2 horas después de la primera. Cuando la intoxicación se debe a opioides de acción más prolongada (metadona) o de fijación con los receptores más intensa (buprenorfina), puede ser necesario un tratamiento de 2-3 días de duración.

En el postoperatorio, en el que se pretende antagonizar la depresión general, pero no la analgesia, las dosis de naloxona son muy pequeñas: 0,1 mg con intervalos de 2-3 min. En los recién nacidos, la dosis es de 0,01 mg/kg IV, IM o SC.

La naltrexona se emplea para prevenir la recaída en la cura de mantenimiento del drogadicto, una vez superada la fase de desintoxicación. La dosis oral es de 50 mg por día, o 100 mg 3 veces por semana (v. cap. 33). En las otras aplicaciones terapéuticas potenciales, antes señaladas, la naltrexona oral se emplea a razón de 50 a 200 mg/día según la situación y siempre como ensayo bajo estricto control. En algunos países existen asociaciones de pentazocina o de buprenorfina por vía oral con dosis pequeñas de naloxona, que, por la escasa absorción del antagonista, no llega a antagonizar la analgesia de los agonistas; su objetivo es evitar que los preparados sean utilizados de forma ilegal para uso intravenoso en drogadictos, ya que

en tal caso la dosis de naloxona sería suficiente para desencadenar la abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Almeida OFX, Shippenberg TS, eds. *Neurobiology of opioids.* Berlín: Springer, 1991.

Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338.

Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.

Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997 (supl 2); 53: 18-24.

Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592.

Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symp Managem* 1996; 11: 1-8.

Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-245.

Flórez J, Hurlé MA. Opioids in respiration and vomiting. En: Herz A, Akil H, Simon, EJ, eds. *Opioids, Part I and II (Handbook of Experimental Pharmacology),* vol. 104. Berlín: Springer, 1992.

Flórez J, Reig E. Farmacoterapia antiálgica. Pamplona: Eunsa, 1993.

Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991, 41: 326-334.

Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 1995; 18: 22-29.

Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383: 819-823.

North RA. Opioid receptors and ion channels. En: Almeida OFX, Shippenberg TS, eds. *Neurobiology of Opioids.* Berlín: Springer, 1991: 141-150.

Porreca F, Galligan JJ, Burks TF. Central opioid receptor involvement in gastrointestinal motility. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 104-107.

Satoh M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 346-364.

Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and behavior. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18: 463-495.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-1690.

Traynor JR. The μ-opioid receptor. *Pain* 1996; 3: 221-248.

26

Fármacos ansiolíticos y sedantes

M. A. Hurlé

I. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Ansiedad: definición

La ansiedad puede ser una emoción normal y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. En condiciones normales constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas. La ansiedad se convierte en patológica cuando adquiere tal categoría que, en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él y cuando alcanza tal protagonismo que el individuo desplaza hacia ella toda su atención.

En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicosomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante. En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes: *a)* un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante; *b)* un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración, y *c)* un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

La ansiedad se inserta como síntoma principal en una gran variedad de cuadros patológicos psiquiátricos. Los trastornos por ansiedad no psicótica incluyen: ansiedad generalizada, fobias, pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y estrés postraumático. También pueden cursar con ansiedad enfermedades de carácter propiamente psicótico, como los estados esquizofrénicos, los maníacos y los depresivos.

2. Mecanismos psicofisiológicos

Son muchos los modelos que, desde distintas perspectivas teóricas, tratan de explicar la génesis y el establecimiento de las modificaciones afectivas que definen la ansiedad y la organización de los mecanismos neurofisiológicos responsables de las manifestaciones vegetativas, somáticas y conductuales.

Suelen mencionarse cuatro tipos de estímulos capaces de despertar la ansiedad: las señales de carácter punitivo, las señales carentes de imagen gratificante, los estímulos novedosos que originan perplejidad, recelo, duda, y los estímulos que producen miedo de forma innata. A estos estímulos de carácter ambiental se suman las propias vivencias y sentimientos que introducen su tonalidad interpretativa. La reacción a estos estímulos en términos de conducta operante se expresa a tres niveles: un incremento en la atención, un incremento en el estado vigilante *(arousal) y* una mayor expresión de la conducta de carácter inhibidor que se manifiesta en fenómenos de evitación y de defensa del estímulo aversivo.

Se supone que determinadas estructuras del *sistema límbico* (fig. 26-1) integran el núcleo de un sistema biológico de alarma, que sería activado por percepciones amenazantes, o erróneamente evaluadas como amenazantes, procedentes del entorno (vía sensorial) o bien procedentes del interior del organismo (vía visceral), en base a condicionamientos cognitivos o por una alteración primaria en el funcionamiento de estas estructuras. Dentro del sistema límbico, el complejo *septo-hipocámpico,* en gran parte de naturaleza colinérgica (v. cap. 24), se considera elemento central en la instauración de la ansiedad; actuaría en función de la información que le llega (estímulos), una vez que la compara con experiencias pasadas o con expectativas futuras. Si la comparación resulta negativa frena la conducta, trata de evitar el estímulo o busca alternativas; por esto se asigna a este complejo el papel de *sistema de inhibición de la conducta* en términos de conducta operante. Presumiblemente, la activación del sistema originaría ansiedad, mientras que los fármacos ansiolíticos reducirían la actividad del sistema.

El *núcleo central de la amígdala* desempeña un papel fundamental en diversos modelos animales de ansiedad y miedo. De él parten proyecciones al hipotálamo, sustancia gris central, *locus coeruleus,* núcleos del rafe, núcleos vagales, etc., cuya activación es responsable de numerosas alteraciones conductuales, somáticas y vegetativas propias de los estados de ansiedad y miedo.

Los principales sistemas de neurotransmisión implicados en la génesis y expresión de la sintomatología ansiosa son el complejo receptor $GABA_A$-benzodiazepínico, el sistema serotonérgico y el sistema noradrenérgico.

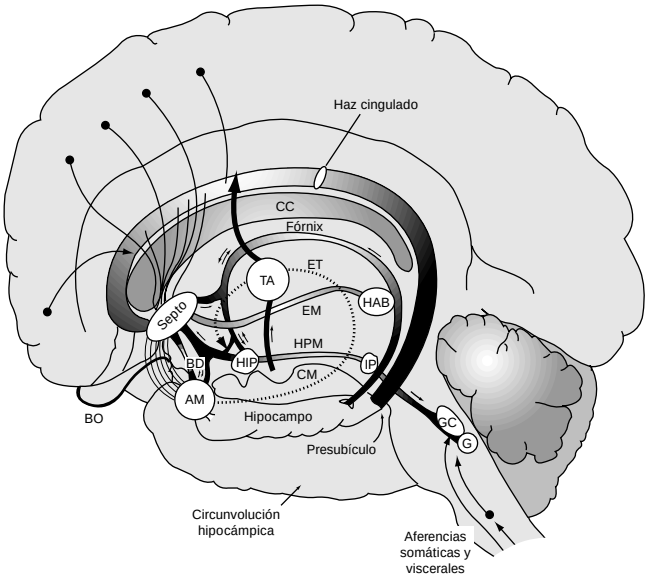


Fig. 26-1. Esquema del cerebro límbico. AM: amígdala; BD: banda diagonal de Broca; BO: bulbo olfatorio; CC: cuerpo calloso; CM: cuerpo mamilar; EM: estría medial; ET: estría terminal; G: núcleo de Gudden; GC: sustancia gris central; HAB: habénula; HIP: hipotálamo; HPM: haz prosencefálico medial; IP: núcleo interpeduncular; TA: tálamo anterior. (Adaptado de Kuhar, 1986.)

Las *vías monoaminérgicas ascendentes* de naturaleza noradrenérgica, serotonérgica y dopaminérgica proceden de núcleos del tronco del encéfalo, alcanzan estructuras límbicas, incluido el sistema septo-hipocámpico y regulan su función.

El sistema *noradrenérgico* proviene del *locus coeruleus,* recibe información de diversos núcleos y vías sensoriales, y proyecta ampliamente a la corteza y a diversas áreas del sistema límbico (hipotálamo, amígdala e hipocampo). La estimulación eléctrica o farmacológica del *locus coeruleus* produce en monos un patrón de comportamiento que se ha relacionado con la ansiedad y el miedo. Por el contrario, la disminución de la actividad de las neuronas de dicho núcleo o su destrucción tiene propiedades ansiolíticas. La hipótesis más aceptada es que se comporta como un sistema de alerta general y alarma, y su activación promovería un incremento del estado vigilante y de atención. Numerosos datos experimentales sugieren que en los estados de ansiedad y, particularmente en los trastornos de pánico, existe un exceso paroxístico de liberación de noradrenalina debido a una disfunción en los receptores α_2-adrenérgicos inhibidores. En efecto, los antagonistas α_2, como la yohimbina, tienen propiedades ansiogénicas, mientras que el agonista clonidina se comporta como ansiolítico.

El sistema *serotonérgico* proviene de los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. Diversas áreas neocorticales y estructuras límbicas reciben fibras procedentes de los núcleos dorsal, mediano y mesencefálico del rafe. Dentro del cerebro límbico es particularmente rica la inervación serotonérgica del complejo septo-hipocámpico, por lo que se considera que puede influir decisivamente sobre los sistemas relacionados con la inhibición de la conducta. En general, la reducción de la transmisión serotonérgica mediante maniobras farmacológicas muy variadas (bloqueo de receptores, lesiones, toxinas, depleción de 5-HT e inhibición de la síntesis) origina efectos ansiolíticos en el animal de experimentación; por el contrario, el aumento de la actividad del sistema serotonérgico, mediante agonistas 5-HT o estimulación eléctrica del rafe, origina un efecto ansiogénico. Además, la utilidad de la buspirona en la ansiedad generalizada y la eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina en los trastornos obsesivo-compulsivos y en el pánico sugieren una disfunción del sistema serotonérgico como sustrato neurobiológico de dichas patologías.

La eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento de los trastornos por ansiedad y la demostración de que su efecto terapéutico está mediado por el receptor $GABA_A$ sugiere un papel importante del *sistema GABAérgico* en la génesis de la ansiedad. El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del SNC. Regula la transmisión nerviosa de aproximadamente un tercio de los impulsos cerebrales, entre ellos sistemas como el adrenérgico o el serotonérgico que, están implicados en la base neurobiológica de los trastornos por ansiedad. De hecho, se ha propuesto que la acción ansiolítica de las benzodiazepinas podría ser consecuencia de la inhibición de la liberación de serotonina en estructuras límbicas. Asimismo, el aislamiento de un péptido endógeno, agonista inverso de los receptores benzodiazepínicos, denominado péptido inhibidor de la fijación del diazepam (DBI), sugiere la existencia de sustancias endógenas cerebrales que podrían intervenir en la génesis de la patología ansiosa. También se ha propuesto que, dada la gran diversidad de subtipos de receptor $GABA_A$ expresados en el SNC, los trastornos por ansiedad podrían ser consecuencia de anomalías estructurales del receptor $GABA_A$ en determinadas regiones cerebrales.

Aunque aún poco estudiados, no se puede descartar la participación de *sistemas de neuropéptidos* en la génesis y regulación de los mecanismos de ansiedad. Existen diversos péptidos con propiedades ansiogénicas, entre los cuales cabe destacar la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la colecistocinina (CCK).

3. Ansiolíticos: definición y objetivos

Fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño. Existe una clara tendencia a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos: el de los ansiolíticos-sedantes-hipnóticos. Según ello, dosis crecientes de cualquiera de los componentes producirán sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. Este concepto se fundamenta en la realidad im-

puesta por el desarrollo histórico de los fármacos: barbitúricos, meprobamato y benzodiazepinas. Pero es posible que haya que rectificarlo a medida que se conocen mejor las estructuras nerviosas responsables de cada uno de esos efectos, la especificidad creciente de los nuevos fármacos y los mecanismos moleculares que fundamentan dichas acciones, como se verá a lo largo de este capítulo y el siguiente.

Con los barbitúricos era difícil diferenciar en la práctica la acción ansiolítica de la sedante e hipnótica. El meprobamato significó un avance en la diferenciación entre ansiólisis y sedación. Las benzodiazepinas se acercaron al ansiolítico ideal porque, aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible manejarlas con mayor eficacia y menor riesgo. Recientemente, la introducción de ansiolíticos no benzodiazepínicos, como la buspirona, cuyo mecanismo de acción no está relacionado con la transmisión GABA y que carecen de acciones sedante, anticonvulsionante y relajante muscular, ha supuesto un nuevo paso hacia delante en la definición de la acción ansiolítica. Además, el análisis de la acción molecular de los fármacos ansiolíticos está contribuyendo a revelar las anomalías neuroquímicas que acompañan los diversos cuadros de ansiedad y a conseguir su normalización o ajuste mediante moléculas farmacológicas.

Lo que antecede no excluye, en modo alguno, el inmenso valor de otras formas de terapéutica no farmacológica para afrontar el tratamiento de las diversas formas de neurosis, cursen o no con ansiedad como síntoma predominante. Más aún, debe prevalecer el criterio de que el fármaco ansiolítico es sólo un complemento y no el protagonista de la terapia ansiolítica (v. II, 7.1).

4. Clasificación de los ansiolíticos

Desde un punto de vista funcional, los ansiolíticos se clasificaron de la siguiente manera:

a) Los que producen, además, un efecto *sedante-hipnótico:* **benzodiazepinas, barbitúricos** y **meprobamato.**

b) Los agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}: las azaspirodecanodionas **buspirona, ipsapirona** y **gepirona.**

c) Los que producen, además, un bloqueo de algún componente *vegetativo:* antihistamínicos, neurolépticos, antidepresivos y bloqueantes β-adrenérgicos.

II. BENZODIAZEPINAS Y DERIVADOS

1. Características químicas

El núcleo común es el anillo *benzodiazepinico* (figura 26-2). La mayoría posee los N del anillo benzodiazepínico en posición 1 y 4, pero algunas los tienen en posición 1 y 5, como el clobazam. Todas poseen un radical en posición 7, generalmente Cl^- (diazepam, flurazepam y oxazepam, temazepam, etc.) o NO_2 (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam). En posición 1, algunas incluyen un radical metilo (diazepam y temazepam); con frecuencia existe un grupo carbonilo en posición 2. Pueden estar hidroxiladas en posición 3 (oxazepam y lorazepam). Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiazepinas (alprazolam).

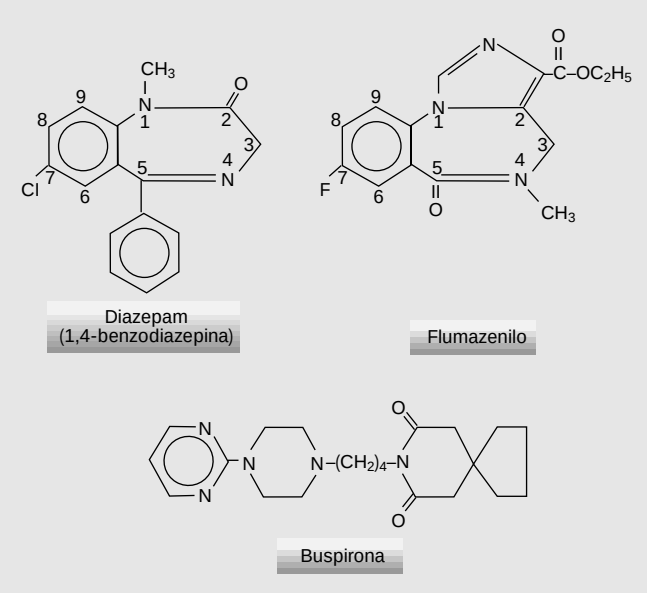


Fig. 26-2. Fórmulas químicas de algunos ansiolíticos y antagonistas.

Las diversas sustituciones provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración de su efecto.

2. Acciones farmacológicas

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorrelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica. De todos modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas con fines meramente publicitarios.

2.1. Acción ansiolítica

En personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores y en función del ambiente y del producto em-

pleado causan sopor, letargia, sueño, ataxia y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.; su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad.

Aunque las benzodiazepinas son útiles en los estados de ansiedad generalizada, son mucho menos eficaces en los trastornos de pánico y completamente ineficaces en los trastornos fóbicos, así como en la ansiedad de tipo no neurótico (depresión y esquizofrenia). En contraste, el alprazolam ha mostrado eficacia en los trastornos de pánico y en las formas depresivas de ansiedad.

2.2. Mecanismos y sitios de la acción ansiolítica

Los estudios experimentales que analizan la actividad de los ansiolíticos sobre la *conducta en animales* demuestran de manera constante la capacidad de las benzodiazepinas para liberar una respuesta que previamente había sido suprimida mediante la presentación de un estímulo desagradable (castigo). Esto se consigue estableciendo inicialmente una respuesta frente a un premio (comida) e introduciendo después de forma periódica, pero imprevisible, un estímulo aversivo junto con el premio; esto desencadena un estado de conflicto que genera ansiedad y hace que el animal evite o retrase la respuesta al premio. Las benzodiazepinas restablecen la prontitud de esta respuesta, sin afectar la actividad motora o el estado de vigilia o atención del animal.

Los estudios *electrofarmacológicos* demuestran que la región más sensible a la acción de las benzodiazepinas es el sistema límbico y, dentro de él, el hipocampo y la amígdala. Deprimen tanto la actividad neuronal basal como su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Esta acción se diferencia de la ejercida por barbitúricos y otros hipnóticos, los cuales ejercen su acción más generalizada en la formación reticular. Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en la ansiedad (v. I, 2), se puede relacionar la actividad ansiolítica con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel. Como se verá más adelante (v. II, 3), tal acción farmacológica se debe a su capacidad de incrementar la actividad inhibidora del GABA, ya sea directamente sobre el cerebro límbico o bien indirectamente inhibiendo la actividad serotonérgica de los núcleos del rafe que proyectan hacia la amígdala y el hipocampo.

2.3. Acción miorrelajante

El diazepam y otras benzodiazepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos (v. cap. 30). La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles: *a)* en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica; *b)* en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo; *c)* en los ganglios basales, y *d)* en el cerebelo. En la práctica, la acción miorrelajante se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

2.4. Acción anticonvulsivante y antiepiléptica

Ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas y fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles, el síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos. Algunas son eficaces en determinados tipos de epilepsia, concretamente en las ausencias y para revertir el *status* epiléptico (v. cap. 29). La acción anticonvulsivante requiere por lo general altas concentraciones cerebrales; su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener las benzodiazepinas un índice terapéutico más favorable, su empleo es más seguro.

2.5. Acción hipnótica

Es ampliamente analizada en el capítulo siguiente.

2.6. Otras acciones

Las dosis terapéuticas, incluidas las que se administran por vía IV en anestesia, no afectan el aparato circulatorio en personas sanas, pero en pacientes cardíacos pueden producir hipotensión y reducción del gasto cardíaco. Dosis altas llegan a deprimir ligeramente el centro respiratorio y en administración IV rápida pueden provocar depresión respiratoria aguda y apnea; sin embargo, a dosis equiactivas, las benzodiazepinas causan mucha menor depresión respiratoria que los barbitúricos y otros sedantes.

3. Mecanismo de acción molecular

La acción molecular de las benzodiazepinas se basa en dos hechos fundamentales: facilitan la transmisión fisiológica de carácter inhibidor mediada por GABA y se fijan en el SNC a sitios específicos con una afinidad que guarda estrecha relación con su potencia ansiolítica. Además, estudios electrofisiológicos demostraron que las benzodiazepinas facilitan la transmisión mediada por GABA, mediante una acción sinérgica ejercida a nivel postsináptico. Del conjunto de los datos electrofisiológicos y autorradiográficos se puede concluir que las benzodiazepinas: *a)* se fijan de manera específica a sitios estrechamente vinculados con las sinapsis GABA y *b)* interactúan con un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor GABA; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la

probabilidad de abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA (fig. 26-3).

Además de estos tres elementos constitutivos (ionóforo del Cl^- y sitios de interacción del GABA y de las benzadiazepinas), el complejo molecular receptor $GABA_A$ posee otros sitios que fijan moléculas de tipo picrotoxina, moléculas de tipo barbitúrico, esteroides y anestésicos generales (fig. 26-3). Cada uno de estos elementos interactúan alostéricamente con uno o más de los restantes, modificando en forma facilitadora o inhibidora la abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA y modificando la afinidad de los restantes elementos por sus sitios respectivos de fijación. Ahora bien, la acción farmacológica de algunos de estos compuestos, como es el caso de los barbitúricos, puede rebasar la estricta interacción con su sitio específico de acción y actuar sobre otros sitios del complejo o, incluso, sobre otros canales. Mientras que las benzodiazepinas aumentan sólo la frecuencia de abertura del canal en respuesta al GABA, los barbitúricos actúan en función de su concentración: a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto bajo la acción del GABA, mientras que a dosis altas abren directamente el canal. Como consecuencia, la curva dosis-efecto de los cambios de conductancia para el Cl^- generados por GABA en presencia de benzodiazepinas sufre un desplazamiento hacia la izquierda sin modificaciones en el efecto máximo, mientras que en presencia de barbitúricos el desplazamiento se acompaña de un incremento del efecto máximo. Esto significa que las benzodiazepinas, al contrario que los barbitúricos, no promueven una activación del receptor superior a la que podría ser evocada por el propio GABA; tampoco potencian la acción del GABA en aquellas sinapsis en las que la concentración de GABA es suficiente para promover la abertura de todos los canales existentes. Además, a dosis altas, los barbitúricos pueden interferir en la actividad de otros canales, por ejemplo, los de Ca^{2+}. Todo esto explica por qué las benzodiazepinas tienen un índice terapéutico mucho más favorable que los barbitúricos.

La picrotoxina, el pentilenetetrazol y diversos insecticidas poseen propiedades convulsivas debido a su acción bloqueante de la abertura de canales de cloro provocada por GABA. Se trata de una modulación alostérica, ya que estos agentes no compiten con el GABA por su sitio de fijación.

Recientemente se ha descubierto que ciertos esteroides se comportan como moduladores alostéricos positivos del complejo receptor $GABA_A$. El anestésico sintético esteroideo alfaxalona y algunos esteroides naturales metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona se comportan de forma similar a los barbitúricos, aunque no compiten por el mismo sitio de fijación; incrementan la afinidad del GABA por su receptor, aumentan el tiempo que el canal permanece abierto en respuesta al GABA y, a concentraciones elevadas, promueven directamente la abertura del canal del Cl^-. El papel fisiológico regulador de la función inhibidora del GABA de estas

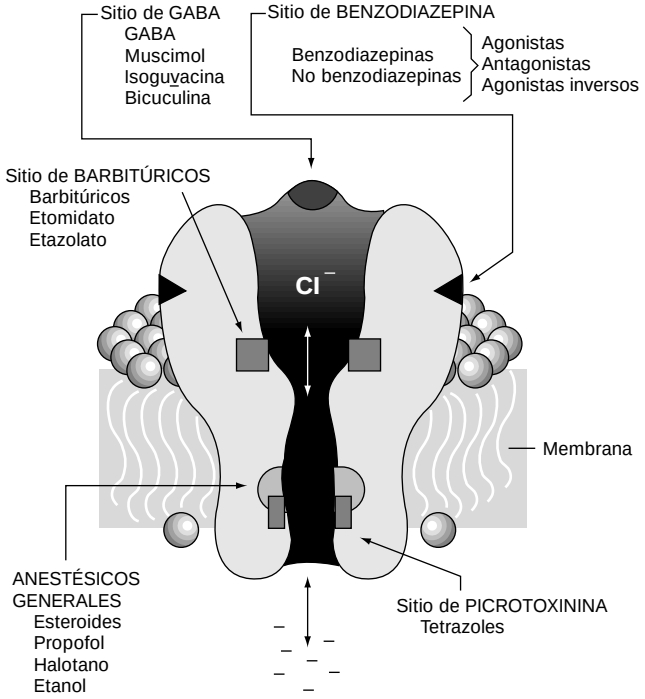


Fig. 26-3. Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl^-. Se muestran los diferentes sitios receptores dentro del complejo y se señalan algunos ejemplos de los ligandos que interactúan con ellos como agonistas, antagonistas y agonistas inversos. (De Richards et al., 1991.)

hormonas esteroideas, aunque hasta el momento desconocido, podría ser importante en situaciones como el ciclo reproductivo, el embarazo, el estrés o la ansiedad.

Además de la alfaxalona, otros anestésicos generales como el propofol, el etomidato y los anestésicos inhalatorios halogenados se comportan como moduladores halostéricos positivos del receptor GABA-ionóforo cloro. El sitio exacto de fijación y el mecanismo preciso no son bien conocidos, pero se cree que esta acción podría ser la responsable de su efecto anestésico general (v. cap. 28).

3.1. Receptor GABA-benzodiazepínico

El conocimiento exacto de la estructura que interactúa con las benzodiazepinas de manera específica requiere clarificar la estructura del receptor $GABA_A$. El receptor $GABA_A$ es miembro de una superfamilia genética de canales iónicos asociados a receptores. Como se explica en el capítulo 3, es una glucoproteína heterooligomérica compuesta posiblemente por cuatro tipos de subunidades (α, β, γ y δ), de las cuales se han clonado varios subtipos (v. cap. 24, III, 1). Aunque se desconoce la composición exacta del receptor $GABA_A$ en estado nativo, basándose en los datos experimentales existentes y por analogía con el receptor nicotínico, se propone que está formado por cinco subunidades: dos α, dos β y una γ o δ. La fijación del GABA tiene lugar en la interfase entre las subunidades

α y β y la de las benzodiazepinas en la interfase entre las subunidades α y γ. Dada la variedad de subtipos de subunidades descritos, teóricamente las posibles combinaciones podrían dar lugar a diferentes tipos de receptores e, incluso, a una gran especificidad tisular en cuanto a las propiedades fisiológicas y farmacológicas de las sinapsis GABA, dependiendo de la estructura oligomérica expresada en un tejido determinado. Hasta el momento, entre 12 y 14 isoformas son lo suficientemente abundantes como para desempeñar un papel fisiológico relevante. La subunidad γ_2 es un componente esencial del complejo receptor $GABA_A$-benzodiazepínico. Las técnicas de hibridación *in situ* han demostrado que la subunidad γ_2 se expresa, junto con la α y la β, en los grupos neuronales ricos en sitios benzodiazepínicos de alta afinidad. En ausencia de esta subunidad, el complejo responde de forma anómala a las benzodiazepinas tanto electrofisiológica como farmacológicamente. La sustitución de γ_2 por δ implica una pérdida total de afinidad del complejo por las benzodiazepinas. Asimismo, la distribución de la subunidad δ en el cerebro es similar a la de los receptores $GABA_A$ no asociados a fijación de benzodiazepinas.

3.2. Subtipos de receptores benzodiazepínicos

La diversidad de efectos producidos por las benzodiazepinas y ciertas diferencias en el espectro farmacológico particular de cada una de ellas sugieren la existencia de subtipos de receptores BZD con diferente distribución en el sistema nervioso. Los estudios de fijación con radioligandos pusieron de manifiesto la existencia de dos subpoblaciones de receptores, denominados tipos I y II cuando eran definidos por la diferencia de afinidad del CL218872 (una pirazolo-piridazina con acción agonista parcial), o BZ_1 y BZ_2 cuando se definían con β-carbolina. Cada uno presenta una distribución específica: existe gran riqueza de tipo I en la sustancia negra, capa molecular del cerebelo y lámina IV de la corteza. Los de tipo II se encuentran preferentemente en el hipocampo, el tubérculo cuadrigémino superior y las láminas I-III de la corteza. Es necesario mencionar que se han descrito sitios de fijación benzodiazepínicos que no se corresponden exactamente con los tipos I y II; asimismo, para explicar las interacciones alostéricas GABA-benzodiazepina-barbitúrico es necesaria la existencia de, al menos, tres subtipos de receptores. Además, existe un subtipo de receptor $GABA_A$ no asociado a sitios benzodiazepínicos que implica a la subunidad α_6.

También se ha identificado un receptor BZD que inicialmente se encontraba fuera del SNC (riñón, corteza suprarrenal, glándulas salivales, testículos, ovarios, etc.), por lo que se denominó receptor BZD periférico; posteriormente fue localizado también en el cerebro (células gliales, glándula pineal, bulbo olfatorio, plexos coroideos, hipófisis, etc.). Este receptor está localizado en la mitocondria y tiene relación con la conversión de colesterol en pregnenolona, paso inicial en la vía sintética de los esteroides. Su papel es todavía incierto, aunque podría justificar ciertas acciones hormonales propias de las benzodiazepinas.

Se ha intentado, quizá de forma prematura, correlacionar las acciones farmacológicas diferenciales de las benzodiazepinas con el subtipo de receptor activado. Sería, en efecto, muy útil poder disociar la acción ansiolítica de la acción hipnótica o sedante. Si se establece la multiplicidad estructural de todas las subvariantes de las subunidades propias del receptor $GABA_A$ y se definen su localización y su función, es lógico pensar en la posibilidad de sintetizar la molécula que más selectivamente actúe sobre una de estas subvariantes, incrementándose así la especificidad y la utilidad del fármaco.

3.3. Ligando endógeno

Confirmada la existencia de receptores BZD, es lógico (aunque no indispensable) pensar en la existencia de un ligando endógeno. Entre los posibles candidatos se ha discutido y desechado la función de diversas sustancias, entre las que cabe destacar las β-carbolinas. Posteriormente se ha detectado la existencia en el cerebro de un neuropéptido denominado *péptido inhibidor de la fijación del diazepam,* que desplaza de forma competitiva a las benzodiazepinas de sus sitios de fijación. Su distribución anatómica, determinada por inmunohistoquímica, se superpone a la de los receptores $GABA_A$ y se ha demostrado su coexistencia con la enzima ácido glutámico-descarboxilasa. Electrofisiológicamente se comporta como un modulador alostérico negativo del complejo receptor $GABA_A$, de forma que dificulta la abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA; a nivel comportamental, esto se traduce en una acción ansiogénica, proconvulsivante, es decir, un perfil farmacológico opuesto al de las benzodiazepinas.

Otro posible ligando endógeno es una proteína denominada GABA-modulina que se encuentra asociada a los receptores GABA, capaz de modular la actividad de la proteína receptora.

Se han identificado moléculas de tipo benzodiazepínico en el cerebro de diversas especies, incluyendo la humana, localizadas preferentemente en vesículas sinápticas. Aunque su origen podría ser alimentario, existen datos que sugieren su posible origen endógeno, como es su presencia en cultivos celulares de glioma y neuroblastoma.

3.4. Agonistas, antagonistas y agonistas inversos

En el intento de descubrir ligandos endógenos del receptor BZD, aparecieron derivados β-carbolinas que poseían afinidad específica por el receptor BZD, pero ejercían efectos opuestos a los de las benzodiazepinas: ansiedad, miedo, temblor y convulsiones. Lo mismo sucedía con el péptido inhibidor de la fijación del diazepam. Este hecho provocó el desarrollo de un nuevo concepto:

el de agonista inverso. Se trata de un ligando que tiene afinidad por un receptor y de su mutua interacción surge una acción no bloqueante, sino activamente contraria a la de los ligandos agonistas. En consecuencia, sobre el receptor BZD es *agonista* el fármaco que se une al receptor BZD y favorece la acción del GABA, promoviendo el espectro clásico de acciones benzodiazepínicas. Es *agonista inverso* el que, al interactuar con el receptor BZD, interfiere en la acción del GABA disminuyendo la frecuencia de abertura del canal, provocando así acciones opuestas a las de las benzodiazepinas clásicas. Es *antagonista* el que se asocia al sitio de las benzodiazepinas y bloquea las acciones tanto de agonistas como de agonistas inversos, pero por sí mismo no ejerce efecto alguno. A ellos debe sumarse el agonista parcial, que puede actuar tanto en el ámbito de los agonistas como en el de los agonistas inversos y de los antagonistas. En la tabla 26-1 se exponen los compuestos más representativos de estos grupos.

3.5. Ocupación de receptores y actividad farmacológica

Es posible asociar la ocupación creciente de una única población de receptores BZD con una acción progresiva, expresada en forma de efectos de intensidad creciente. La progresión del efecto se inicia con la actividad ansiolítica cuando la ocupación de receptores es baja, avanza hacia la actividad anticonvulsivante y sedante, y culmina con la actividad miorrelajante cuando la ocupación es máxima. El mismo concepto de escala se puede aplicar a los efectos del agonista inverso: actividad ansiogénica, proconvulsivante y convulsivante plena (fig. 26-4). En consecuencia, el perfil farmacológico de un determinado ligando de receptores BZD dependerá de: *a)* su actividad intrínseca, *b)* la afinidad por el receptor y *c)* la disponibilidad del producto que le permita llegar adecuadamente a sus sitios de acción. De acuerdo con este sencillo modelo, se puede explicar el perfil de efectos farmacológicos de todos los ligandos del receptor BZD, sin necesidad de proponer subtipos de receptores.

De acuerdo con esta teoría, en la serie de los agonistas, un agonista parcial puede mostrar actividad ansiolítica, e incluso antiepiléptica, sin que presente actividad sedante. Es posible, incluso, que se alivien los problemas de tolerancia a largo plazo, ya que, si la actividad intrínseca es pequeña y, por lo tanto, la activación de receptores es moderada, puede disminuir el desarrollo de tolerancia y dependencia, reduciéndose así el cuadro de abstinencia.

En la serie de agonistas inversos, poco se puede esperar de los que presenten una elevada actividad intrínseca, ya que presentarán efectos ansiogénicos y proconvulsivantes. Pero si la actividad intrínseca es pequeña, podrían utilizarse por su acción anorexiante, e incluso cabría ensayar su capacidad para incrementar los mecanismos de atención y memoria.

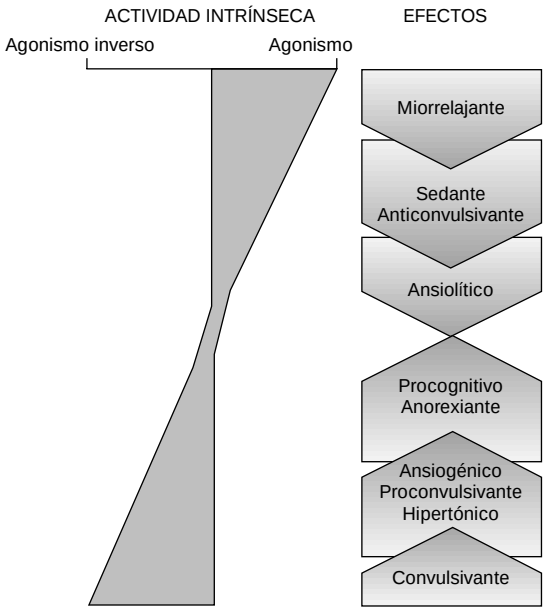


Fig. 26-4. Representación esquemática de la relación entre los efectos clínicos provocados por los ligandos del receptor benzodiazepínico y el grado de activación de dicho receptor.

En la serie de los antagonistas, está bien confirmada su aplicación clínica para suprimir efectos tóxicos originados por altas dosis de agonistas. Está en estudio su posible valor en situaciones en las que pudiera existir una hiperactividad gabaérgica, como es el caso de la encefalopatía hepática.

Además, los hallazgos de la biología molecular indicando la posibilidad de que existan sutiles diferencias entre los subtipos de receptores GABA abren la posibilidad de que en el futuro se disponga de moléculas capaces de influir sobre las funciones reguladas por dichos receptores de forma muy selectiva y diferenciada.

En el momento actual se ha desarrollado un gran número de moléculas de estructura química muy variada (no necesariamente benzodiazepínica), capaces de encajar en esta naturaleza bidireccional (agonista y agonista inverso) de acciones farmacológicas (tabla 26-1).

En la serie de los agonistas parciales cabe destacar el imidazenilo, molécula de tipo benzodiazepina, que en los estudios realizados hasta el momento al parecer se comporta como el modulador alostérico ideal. Este fármaco muestra una elevada afinidad por el receptor benzodiazepínico, pero su actividad intrínseca es menor que la de los agonistas puros. Los estudios realizados en animales demuestran que su acción ansiolítica y antiepiléptica es similar a la de las benzodiazepinas clásicas, pero prácticamente no provoca sedación, ataxia ni relajación muscular. Tampoco potencia la acción depresora del alcohol y los barbitúricos, ni parece inducir tolerancia. Su capacidad de interferir con los procesos de aprendizaje y memoria es mínima en comparación con las benzodiazepinas clásicas. Esta molécula aún no ha sido estudiada en

Tabla 26-1. Familias de ligandos de receptores benzodiazepínicos y perfil de sus respectivas actividades intrínsecas*

	Agonista				Agonista inverso		
Ligando de receptor BZD	Fuerte	Parcial moderado	Parcial débil	Antagonista	Parcial débil	Parcial moderado	Fuerte
Benzodiazepinas e imidazobenzepinas	Ro190528	Imidazenilo Bretazenilo	Flumazenilo	Ro153505	Ro154513	Ro194603	
β-Carbolinas	Abecarnil	ZK91296		ZK93426	BCE, BCM	FG7142	DMCM
Pirazoloquinolinas		CGS20625	CGS9896 CGS9895		CGS8216	S135	
Hidroxiquinolinas	RU42382 RU43028	RU39419	RU40410				
Imidazoquinolinas e imidazopirimidinas	RU31719 Alpidem	RU32514 Divaplón	RU33094	RU33697	RU3400		
Varios	CL218872	Y23684 Ro198022					SR95915

* Modificada de Gardner, 1989.

seres humanos. El bretazenilo es otro agonista parcial que en estudios realizados en seres humanos provoca sedación, probablemente debido a su rápida conversión en un metabolito con elevada actividad intrínseca. Otras moléculas que están siendo estudiadas son: dipavlón, Ro198022 y CGS20625.

4. Características farmacocinéticas

Todas las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, aunque unas lo hacen más rápidamente que otras dependiendo del grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el $t_{máx}$ dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. El clorazepato es un profármaco que se transforma en N-desmetildiazepam (nordiazepam) en el tracto gastrointestinal. Por vía intramuscular, la mayoría de las benzodiazepinas, y particularmente el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo; las que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam.

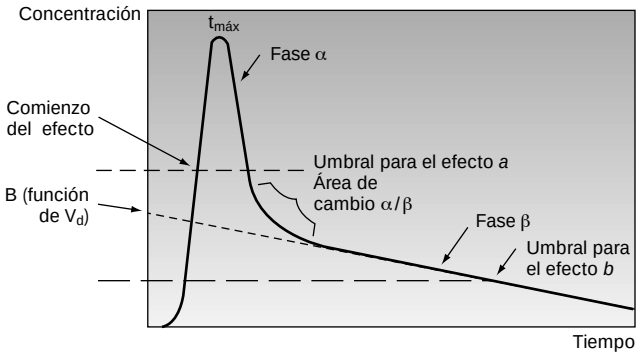


Fig. 26-5. Curso temporal de una benzodiazepina administrada por vía oral, que sigue un modelo bicompartimental. Obsérvese la posible diferenciación en la concentración plasmática necesaria para producir dos efectos distintos *(a)* y *(b),* y la duración de cada uno de ellos.

Se unen en elevada proporción al sitio II de la albúmina humana, siendo la fracción libre independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados. Aunque pueden ser desplazadas por otros ácidos carboxílicos, esta interacción tampoco suele tener especial relevancia.

Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimiento central hacia compartimientos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental (fig. 26-5). Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única IV, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces durante los primeros 30 min. No es de extrañar, pues, que en el caso de benzodiazepinas muy liposolubles, y en particular por vía IV, la semivida de eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única. Se puede dar incluso la paradoja de que la duración de un determinado efecto sea menor para una con semivida más larga que otra.

El metabolismo es muy complejo, como se aprecia en la figura 26-6. Las reacciones metabólicas principales son inicialmente las de oxidación por oxidasas mixtas microsómicas hepáticas (N-desalquilación e hidroxilación); unas pocas (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam) son metabolizadas por un tercer mecanismo, la nitrorreducción. Los productos derivados de esta primera fase metabólica, así como directamente aquellas benzodiazepinas que carecen de grupos alquilo y que ya están hidroxiladas, sufren conjugación con el ácido glucurónico o con sulfato. Las vías oxidativas provocan cambios moleculares relativamente pequeños, originando metabolitos intermedios activos, de los que cabe destacar el N-desmetildiazepam o nordiazepam por tres razones: la

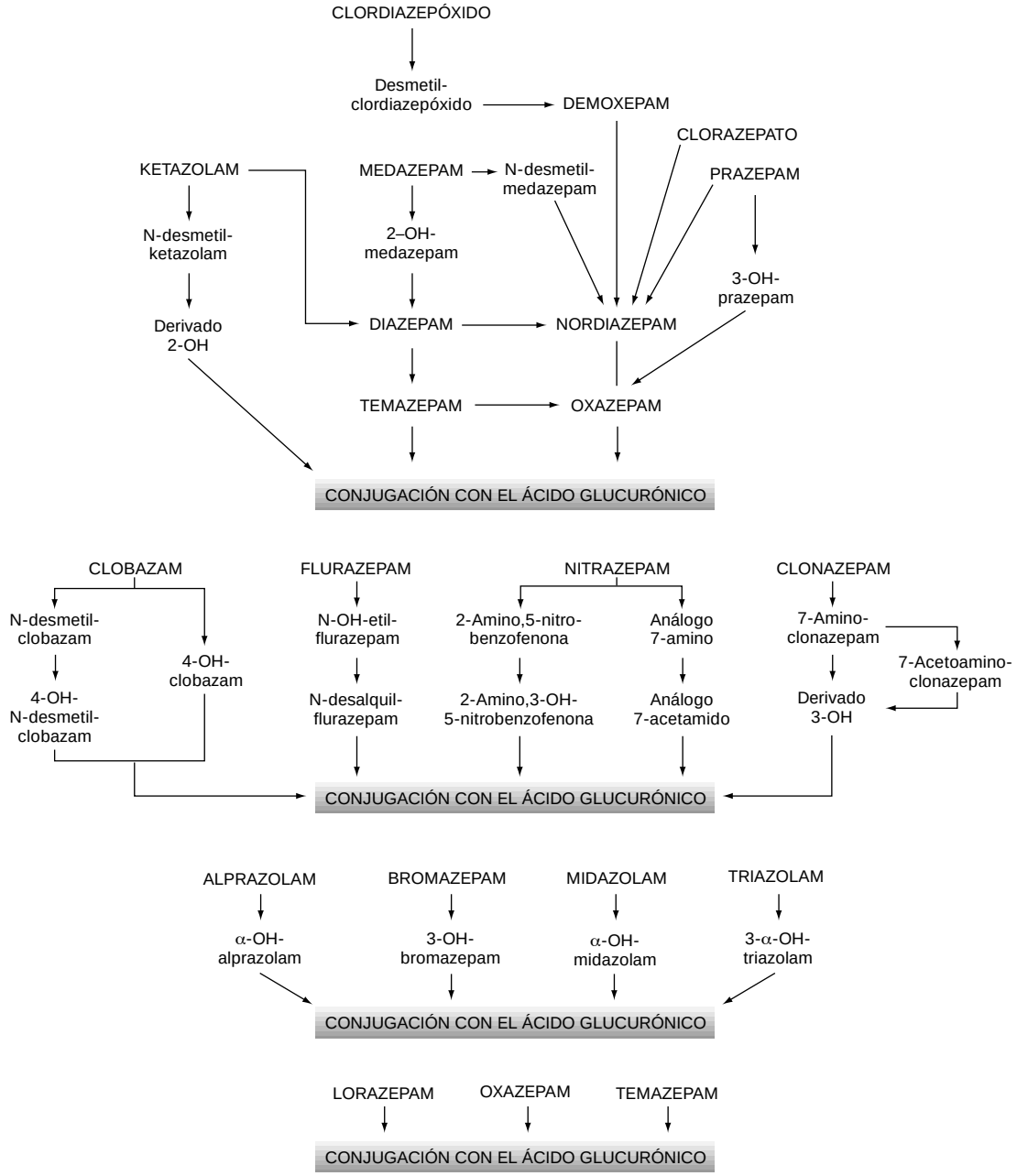


Fig. 26-6. Vías metabólicas de las principales benzodiazepinas.

frecuencia con que aparece como metabolito de otras benzodiazepinas a concentraciones elevadas, su larga semivida (36-96 horas) y su elevada afinidad y actividad biológica. Por el contrario, los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales.

La oxidación es una vía denominada «susceptible» ya que puede ser alterada por factores como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos (cimetidina, estrógenos, disulfiram, omeprazol, etc.), entre otros. Por el contrario, estos factores ejercen efectos mínimos sobre la conjugación. En estas situaciones es preferible utilizar las benzodiazepinas que se metabolizan directamente mediante conjugación (lorazepam, oxazepam y temazepam). La enfermedad renal es irrelevante en lo que a la disponibilidad de las benzodiazepinas se refiere.

De acuerdo con todo ello, se ha establecido una división clásica entre benzodiazepinas de acción corta, intermedia y prolongada (tabla 26-2). En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser éste el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del

Tabla 26-2. Características farmacocinéticas de las benzodiazepinas

	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
De acción corta					
Brotizolam	1	5			0,67
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
De acción intermedia					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	—
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
Temazepam	0,8-2,5	8-12		97	0,54
De acción larga					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,40
Clorazepato[a]	0,9	24-60		82	—
Clordiazepóxido	1-4	6-28 14-95	0,2-0,6	94-97	—
Diazepam		20-100[b]	0,9-2	96-98	1,00
Flurazepam	1		3-4		—
Medazepam	1-2	1-2[c]		98-99	—
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

[a] Como N-desmetildiazepam.
[b] Su metabolito N-desalquilflurazepam tiene $t_{1/2\beta}$ de 51-100 horas.
[c] Sus numerosos metabolitos activos tienen semivida larga.

fármaco está por encima de un valor umbral, y éste se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución (fig. 26-5).

La clasificación propuesta sirve más para diferenciar los efectos agudos inducidos por una dosis única por vía oral y a tiempo fijo, como sucede con la actividad hipnótica (v. cap. 27), que para valorar una acción crónica como es la ansiolítica.

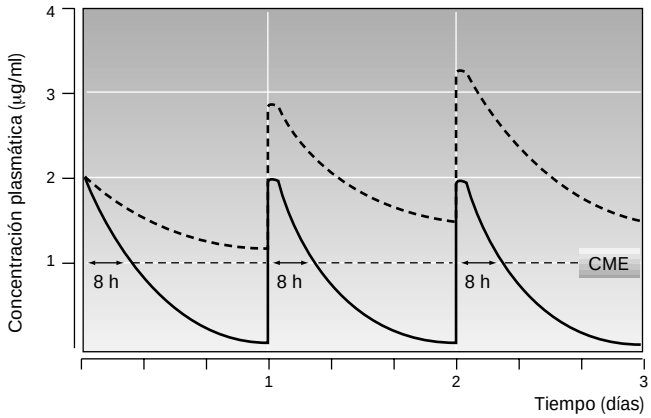


Fig. 26-7. Perfil teórico de la concentración plasmática de dos benzodiazepinas con semividas de eliminación diferentes; línea continua: 6 horas; línea discontinua: 24 horas; CME: concentración mínima eficaz. Si se trata de un efecto hipnótico, éste no debe durar más de 8 horas.

En *tratamientos continuados,* la semivida condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen los niveles estables. En el caso de benzodiazepinas con semivida prolongada, como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que se alcance el nivel máximo estable tras varios días de administración (fig. 26-7). Existe el peligro de acumulación y si el aumento de niveles es excesivo, aparecerán otros fenómenos como sedación, miorrelajación y sueño.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida; alteran la capacidad para conducir vehículos. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección. Más que a alteraciones en la percepción, se debe a alteraciones en los procesos de consolidación y al-

macenamiento. Las benzodiazepinas más potentes, como el lorazepam, tienen un potencial más elevado de producir amnesia.

En ocasiones pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco; en estos casos se emplearán productos de acción larga.

Por vía IV rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. El peligro aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos.

En caso de intoxicación aguda está indicada la administración de un antagonista, como el flumazenilo a la dosis de 0,2-4 mg.

No está suficientemente aclarado si el diazepam presenta cierta acción teratógena en forma de labio leporino, pero es prudente evitar su administración en el primer trimestre del embarazo. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas.

Las interacciones de carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc.

Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción.

6. Tolerancia y dependencia

Se produce tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes, lo que se aprecia mejor cuando se dan dosis altas durante un tiempo prolongado. La tolerancia es cruzada con la del alcohol y otros sedantes. Pueden provocar también dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente tras la supresión del fármaco. La sintomatología del cuadro es tal que en muchos casos resulta difícil diferenciar si se trata de una recaída del cuadro ansioso original o de la reacción por retirada. El cuadro es tanto más intenso cuanto mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongado el tratamiento. Aproximadamente, el 35 % de los pacientes tratados con benzodiazepinas durante más de cuatro semanas desarrollan dependencia física. Las benzodiazepinas que presentan mayor potencial de dependencia (en términos de severidad y latencia del síndrome de abstinencia) son las de mayor potencia y menor semivida de eliminación. La prescripción de dosis bajas y en administración intermitente minimiza considerablemente el problema de la tolerancia y la dependencia. En todo caso, es recomendable no prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas para el insomnio, y utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible en el caso de la ansiedad (v. cap. 27, II, 7.3). Aunque la tolerancia al efecto ansiolítico se desarrolla más lentamente que para el efecto hipnótico, parece que su eficacia ansiolítica desaparece completamente tras 4 meses de tratamiento continuado. Estudios clínicos sugieren que el uso prolongado durante años de benzodiazepinas no sólo no controla sino que incluso puede agravar el estado ansioso.

7. Aplicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas

7.1. Actividad ansiolítica

El consumo de benzodiazepinas como ansiolíticos es muy elevado. La identificación de términos como «tensión» o «estrés» y su implicación no siempre justificada en la patogenia o en la expresión de enfermedades orgánicas han estimulado su empleo a menudo excesivo. La propia estructura sanitaria, que volatiliza la relación médico-enfermo, incita a sustituir la cálida y pausada aproximación personal por la fría prescripción de una pastilla.

La principal ventaja clínica de las benzodiazepinas como ansiolíticos es la inmediatez de la respuesta en contraposición con el efecto retardado de la buspirona y los antidepresivos. Prácticamente todas las benzodiazepinas presentan la misma eficacia, pero el modo de utilizarlas varía en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Por eso es preciso ajustar el tipo de benzodiazepina y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro ansioso. En la ansiedad moderada, esporádica o reactiva no son más útiles que el placebo; en cambio, son eficaces en los casos en que la ansiedad se manifiesta como una preocupación permanente sin causa clara, con síntomas psicológicos o somáticos más intensos, o cuando la aprensión, la agitación o el insomnio alteran la vida del individuo. Los estados de pánico pueden ceder con ansiolíticos, particularmente alprazolam, aunque el tratamiento de elección lo constituyen los antidepresivos. Se afirma que el alprazolam tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas. Las fobias específicas no responden al tratamiento farmacológico. La fobia social generalizada puede responder a benzodiazepinas como clonazepam o alprazolam.

En cuanto al tipo de benzodiazepinas, con las de acción corta o media hay menos peligro de sedación (si la dosis no es elevada) y de acumulación, pero hay que administrarla 2 o 3 veces al día si se quiere mantener permanente el efecto ansiolítico. Con las de acción prolongada basta una sola dosis al día, pero se tardará de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable (fig. 26-7). En el anciano, la enfermedad hepática o en pacientes tratados con fármacos que reducen el metabolismo oxidativo están indicadas las benzodiazepinas de eliminación rápida.

7.2. Actividad hipnótica

Se desarrolla en el capítulo siguiente.

7.3. Actividad anticonvulsivante

El fármaco más utilizado es el diazepam, probablemente porque, dada su liposolubilidad, alcanza con gran rapidez las altas concentraciones cerebrales requeridas, pero, por la misma razón, las concentraciones suelen descender con relativa rapidez, siendo necesario repetir las dosis aun habiendo alcanzado concentraciones plasmáticas muy por encima de las hipnóticas. Su dosificación (en cantidad y ritmo) depende de la gravedad y del tipo de convulsiones. En el *tétanos* se empieza con 0,1-0,3 mg/kg IV, a razón de 2,5 mg/min, hasta una dosis total diaria que oscila en el adulto de 0,7 a 7 mg/kg/día, y en el niño de 4 a 10 mg/kg/día. Puede ser necesario recurrir además a fármacos curarizantes. Dada la lógica acumulación del diazepam y sus metabolitos, suspendida la medicación persistirá la sobresedación durante varias semanas.

En el *status epilepticus,* la dosis de diazepam es de 10 mg IV en el adulto, administrados a lo largo de 5 min; en niños de más de 5 años, 1 mg IV cada 2-5 min hasta un máximo de 10 mg; en menores de 5 años, la mitad de la dosis anterior. El clonazepam (v. cap. 29) es también útil en dosis de 1-4 mg.

En la *preeclampsia,* se emplea diazepam, 2,5-5 mg, 4 veces al día para mantener suficiente sedación. En la eclampsia, se administran 5 mg IV, que se pueden repetir 2 veces hasta conseguir una buena acción hipnótica.

7.4. Distonías y discinesias

Se emplean tanto en las idiopáticas como en las provocadas por fármacos (p. ej., neurolépticos) (v. cap. 31).

7.5. Espasmos musculares

Si son secundarios a esguinces, traumatismos o inflamaciones, suele bastar un analgésico antiinflamatorio y calor local. En la espasticidad de origen neurológico, la eficacia es limitada (v. cap. 30).

7.6. Medicación preanestésica e inducción

Véase capítulo 28.

7. 7. Alcoholismo agudo

Se emplean para tratar los síntomas agudos de abstinencia, como la excitación excesiva o las convulsiones. El fármaco más usado es el diazepam, a la dosis inicial de 10 mg IV, seguida de 5 mg cada 5 min hasta que el paciente se calme; posteriormente hay que mantener la vía oral. Se puede usar también el clormetiazol.

7.8. Terapéutica coadyuvante

Con frecuencia se considera que el cuadro de ansiedad, manifiesto o larvado, es causa de alteraciones físicas (cardiovasculares, digestivas, endocrinológicas y ginecológicas), y viceversa. En cualquier caso, hay una marcada tendencia a recurrir a las benzodiazepinas, y de hecho su prescripción es mucho más abundante en la consulta del médico general que en la del psiquiatra. La adición sistemática de ansiolíticos en el tratamiento de la hipertensión, la úlcera gástrica y la cardiopatía isquémica no está justificada y mucho menos la asociación del psicofármaco en un mismo preparado con el antiácido, antianginoso o antihipertensor.

8. Antagonistas de las benzodiazepinas

El **flumazenilo** (Ro151788) es el primer antagonista benzodiazepínico introducido en el arsenal terapéutico. Se trata de un agonista parcial con una mínima actividad intrínseca, de forma que a dosis muy elevadas se pone de manifiesto cierta acción anticonvulsivante, mientras que en otros estudios muestra una pequeña acción de tipo agonista inverso.

Su absorción por vía oral es buena, pero está sometido a un importante primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad por esta vía es inferior al 15 %. Por vía IV alcanza el cerebro rápidamente ($t_{máx}$: 5-10 min). Se metaboliza en su totalidad, siendo su semivida de eliminación menor de 1 hora, por lo que la duración del efecto antagonista no llega a 4 horas.

Su principal utilidad terapéutica radica en la práctica anestésica, para revertir la sedación provocada por benzodiazepinas. Asimismo puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la intoxicación benzodiazepínica y para su tratamiento. La dosis habitual es de 0,3 a 2 mg IV. Dado que la eliminación del flumazenilo es más rápida que la de las benzodiazepinas, puede producirse la recurrencia del efecto depresor de éstas.

Recientemente, varios estudios han demostrado la eficacia del flumazenilo para mejorar la sintomatología propia de la *encefalopatía hepática* tanto en el animal de experimentación como en pacientes con insuficiencia hepática crónica o fallo hepático fulminante. Se supone que en estas situaciones existe un tono incrementado de un ligando endógeno con características agonistas sobre el receptor BZD, responsable de la depresión neuronal generalizada; el flumazenilo desplazaría del receptor a dicho ligando originando una desinhibición de la actividad neuronal y una mejoría del cuadro clínico. Una respuesta positiva al flumazenilo podría indicar la reversibilidad de la encefalopatía y sentar la indicación de una terapéutica más agresiva del fallo hepático subyacente. Asimismo, por vía oral podría mejorar la función cerebral en la encefalopatía portosistémica crónica.

III. OTROS ANSIOLÍTICOS

1. Azaspirodecanodionas

Representan un nuevo grupo de ansiolíticos cuyo principal representante es la **buspirona** (fig. 26-2), junto con la **gepirona** y la **ipsapirona.**

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Su perfil farmacológico es distinto al de las benzodiazepinas, pues su mecanismo de acción no está vinculado al receptor GABA y carecen de acciones hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante. Más que sedación producen insomnio. No alteran la memoria, ni provocan trastornos cognitivos o psicomotores. No interactúan con el alcohol ni otros depresores del SNC. No se ha descrito el desarrollo de dependencia física y abstinencia; además, pueden producir disforia, por lo que son fármacos que no incitan al abuso. Su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiazepinas, pero su principal inconveniente es la lentitud con que comienza su actividad terapéutica, tardando hasta 2 semanas en instaurarse la acción ansiolítica. Los pacientes tratados previamente con benzodiazepinas no se sienten igualmente aliviados por la buspirona. Este fenómeno podría tener relación con la existencia en estos pacientes de sintomatología de abstinencia a las benzodiazepinas. La buspirona no presenta tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, por lo que carece de utilidad para prevenir o tratar dichos síntomas.

Aunque el mecanismo de la acción ansiolítica de estos fármacos no está aclarado, la hipótesis más extendida sugiere que la buspirona y análogos deben su actividad farmacológica a su capacidad para interactuar específicamente con un subtipo de receptores serotonérgicos, los 5-HT_{1A}. En estudios de fijación desplazan a concentraciones en el rango nanomolar, tanto a la serotonina como al derivado tetralínico 8-OH-DPAT, ligando selectivo del subtipo de receptor 5-HT_{1A}. Asimismo, los estudios autorradiográficos demuestran una estrecha correlación anatómica entre la localización de los sitios a los que se fijan estas moléculas y la de los receptores 5-HT_{1A}. Estas estructuras incluyen hipocampo, septo lateral, corteza entorrinal y frontal, núcleo interpeduncular y núcleos del rafe, lo que pone de manifiesto una fuerte interacción de la buspirona con el sistema límbico.

Funcionalmente, la buspirona y sus derivados se comportan como agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, pero su efecto final sobre la transmisión serotonérgica no está aclarado por completo. La interacción con receptores presinápticos disminuiría la actividad de las neuronas serotonérgicas, pero estos fármacos también son capaces de actuar sobre receptores postsinápticos, bien como agonistas, bien como antagonistas. El balance global entre los efectos facilitadores e inhibidores sobre la transmisión 5-HT podría variar en las diferentes áreas cerebrales. En lo que a las estructuras relacionadas con la ansiedad se refiere, se ha demostrado que la buspirona, por una acción presináptica, disminuye la actividad de las neuronas serotonérgicas del rafe y, por lo tanto, su influencia sobre el sistema septo-hipocámpico y amígdala. Asimismo, debido a su interacción con receptores postsinápticos, inhibe directamente la actividad de la formación hipocámpica. Sin embargo, de forma similar a lo que sucede con los antidepresivos, el efecto ansiolítico de los agonistas parciales 5-HT_{1A} se desarrolla gradualmente a lo largo de semanas. Esto sugiere que se requiere una modulación crónica de los receptores 5-HT para que se manifieste la actividad terapéutica. Se propone que el antagonismo sostenido de la acción de la serotonina permitiría el incremento hasta valores normales del número de receptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos presinápticos y, por lo tanto, se recuperarían los niveles normales de serotonina.

1.2. Características farmacocinéticas

La buspirona se absorbe con rapidez en el aparato digestivo ($t_{máx}$: 30-60 min), con un importante primer paso hepático que reduce considerablemente su biodisponibilidad. Se une a proteínas en el 95 %. Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante reacciones de oxidación (N-desalquilación, hidroxilación) y conjugación, originándose un metabolito activo, la N-desmetilbuspirona. Tiene una semivida de 3-4 horas. La farmacocinética de la buspirona no parece sufrir alteraciones en la población geriátrica. Las dosis habituales son de 20-30 mg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día. El comienzo de la ansiólisis tarda en aparecer 1-2 semanas y el máximo beneficio terapéutico no se alcanza hasta las 4-6 semanas de tratamiento.

1.3. Reacciones adversas

La principal ventaja de estos fármacos respecto a las benzodiazepinas es la menor incidencia de efectos secundarios. Pueden producir cierta sensación de mareo, vértigo, cefalea, sudor, inquietud, nerviosismo, parestesias y náuseas, que tienden a remitir al continuar el tratamiento. Por encima de 20 mg aumenta la probabilidad de que aparezcan síntomas disfóricos que pueden llevar al abandono del tratamiento; se ha descrito incluso la aparición de pensamientos suicidas. Pueden aparecer reacciones hipertensivas cuando se asocia buspirona con los inhibidores de la MAO. La buspirona incrementa los niveles plasmáticos de haloperidol, por lo que se desaconseja su asociación. No potencia la acción depresora del alcohol.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Su principal indicación terapéutica en este momento es el trastorno de ansiedad generalizado. También se ha

confirmado su actividad antidepresiva independiente de su acción ansiolítica, a la dosis de 15-90 mg/día. No se ha podido confirmar su eficacia en los trastornos de pánico. Está en estudio su utilidad en las alteraciones del control de impulsos (agresión, suicidio, etc.), en el abuso, la dependencia y la abstinencia alcohólicas, en trastornos de la conducta alimentaria, en trastornos obsesivo-compulsivos, en el tratamiento de la migraña y en trastornos del movimiento secundarios a la administración de agonistas dopaminérgicos (discinesia y acatisia).

2. Ansiolíticos bloqueantes del sistema autónomo

Son fármacos de muy diversa naturaleza química y farmacológica, cuyo nexo es ejercer en ocasiones una acción ansiolítica y sedante, y bloquear las manifestaciones de algún componente del sistema nervioso vegetativo.

a) Los **antidepresivos** tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de 5-HT y los inhibidores de la MAO muestran eficacia ansiolítica en trastornos ansiosos cuyo síntoma principal consiste en *ataques de pánico* (v. cap. 32). La imipramina es el tratamiento de primera elección en los ataques de pánico, reduciendo su frecuencia y severidad. En ocasiones se requieren dosis muy pequeñas (10 mg/día), aunque lo habitual es que sean necesarias dosis en el rango de 150 mg/día. La eficacia terapéutica tarda semanas en ponerse de manifiesto e, incluso, se ha descrito que, al comienzo del tratamiento, la imipramina puede incrementar la ansiedad o desencadenar por sí misma ataques de pánico. Cuanto mayor es la dosis inicial, más grave es este problema. Conviene, pues, comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible e incrementarla en pequeñas cantidades paulatinamente. Otra posible alternativa para minimizar este problema es la asociación inicial de la imipramina con alprazolam u otra benzodiazepina. Se propone que la administración aguda de imipramina produce un incremento en la disponibilidad sináptica de noradrenalina, debido al bloqueo en su recaptación, exacerbando el cuadro ansioso. Tras un tratamiento crónico prolongado, se estabilizaría la actividad noradrenérgica y mejoraría la sintomatología.

Hay estudios que demuestran la eficacia de la imipramina en los *trastornos fóbicos,* aunque se requieren niveles plasmáticos superiores que para la acción antipánico, la dosis máxima recomendada es 250 mg/día.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluroxatina) debido a su más reciente introducción están peor estudiados que las benzodiazepinas o los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, cada vez es mayor el número de estudios que demuestran su eficacia en los trastornos por ansiedad y cada vez son más utilizados para el tratamiento de los trastornos de pánico y trastornos obsesivo-compulsivos. Su principal problema es que al comienzo del tratamiento pueden agravar el cuadro ansioso e incluso provocar ataques de pánico. La asociación inicial de una benzodiazepina reduce el efecto ansiogénico. La dosis eficaz de fluoxetina es 2,5-20 mg/día en los trastornos de pánico y 20-80 mg/día en los trastornos obsesivo-compulsivos. La máxima respuesta farmacológica requiere un mínimo de 3-8 semanas de tratamiento. Pasado este período sin obtener respuesta con la máxima dosis recomendada se considera resistencia al tratamiento.

Algunos inhibidores de la MAO son tan eficaces como la imipramina en el tratamiento de los trastornos de pánico y tienen menos propiedades ansiogénicas. En la práctica, debido a las restricciones alimentarias que implica el tratamiento con inhibidores de la MAO, la imipramina continúa siendo el fármaco de elección en los trastornos de pánico.

b) Los **antihistamínicos** como la **hidroxicina** poseen cierta acción ansiolítica, aunque a dosis tan elevadas que producen intensa sedación. Su utilidad está limitada a los pacientes con personalidad proclive a la adicción, alcohólicos o enfermos que no responden a otros tratamientos.

c) Los **neurolépticos** en dosis diarias bajas tienen propiedades ansiolíticas; sin embargo, dados sus importantes efectos secundarios, incluida la discinesia tardía, debe restringirse su uso a los individuos que no responden a otra medicación, a los pacientes cuya ansiedad forma parte de un cuadro esquizofrénico y a ancianos que padecen primariamente de agitación.

d) Los **bloqueantes β-adrenérgicos** son útiles para controlar las *manifestaciones somáticas* de carácter adrenérgico (palpitaciones, sudoración, temblor, etc.) propias de la ansiedad. Su acción se limita a suprimir las manifestaciones somáticas sin interferir en los mecanismos cerebrales de la ansiedad; de hecho, los resultados son más evidentes para el médico que para el propio enfermo. Cuando los signos clínicos de la ansiedad tienen un carácter vegetativo pronunciado, puede asociarse un β-bloqueante a las benzodiazepinas, por ejemplo, el propranolol a dosis pequeñas (20-40 mg/día), si bien a veces es necesario llegar a los 200 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Azapirones have potential in a wide variety of CNS disorders. *Drugs Therapy Perspectives* 1995; 5: 5-7.

Ashton H. Guidelines for the rationale use of benzodiazepines. *Drugs* 1994; 48: 25-40.

Bertilson L, Baillie TA, Riviriego J. Factors influencing the metabolism of diazepam. *Pharmacol Ther* 1990; 45: 85-91.

Conde V, Martínez Roig M. Algunos aspectos clínicos de las azaspirodecanodionas. *Farmacología del SNC* 1990; 4: 85-102.

Costa E, Guidotti A. Benzodiazepines on trial: a research strategy for their rehabilitation. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 192-200.

Chopin P, Briley M. Animal models of anxiety: the effect of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 383-388.

Eison AS, Eison MS. Serotonergic mechanism in anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 47-62.

Flórez J. Benzodiazepinas: presente y futuro. *Farmacología del SNC* 1990; 4: 103-109.

Gardner CR. Interpretation of the behavioral effects of benzodiazepine receptor ligands. *Drugs of the Future* 1989; 14: 51-67.

Glitz DA, Pohl R. 5-HT_{1A} partial agonists. What is their future? *Drugs* 1991; 41: 11-18.

Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacokinetics of antianxiety agents. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1987.

Kuhar MJ. Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. *Trends Neurosci* 1986; 9: 307-311.

Lüddens H, Wisden W. Function and pharmacology of multiple $GABA_A$ receptor subunits. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 49-51.

Mullen KD. Benzodiazepine compounds and hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 509-511.

Nutt DJ. The pharmacology of human anxiety. *Pharmacol Ther* 1990; 47: 233-266.

Nutt DJ, Glue P. Clinical pharmacology of anxiolytics and antidepressants: a psychopharmacological perspective. *Pharmacol Ther* 1989; 44: 309-334.

Olsen RW, ed. GABA and inhibitory synaptic transmission. *Semin Neurosci* 1991; 3: 175-258.

Pratt JA. The neuroanatomical basis of anxiety. *Pharmacol Ther* 1992; 55: 149-181.

Richards G, Schoch P, Haefely W. Benzodiazepine receptors: new vistas. *Semin Neurosci* 1991; 3: 191-204.

Schweizer E, Rickels K, Uhlenhuth EH. Issues in the long-term treatment of anxiety disorders. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

Sieghart W. Structure and pharmacology of γ-aminobutyric acid A receptor subtypes. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 182-334.

Smith GB, Olsen RW. Functional domains of $GABA_A$ receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 162-168.

Taylor DP. Buspirone, a new approach to the treatment of anxiety. *FASEB J* 1988, 2: 2445-2452.

Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquillizers. *Pharmacol Ther* 1988; 36: 173-188.

Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse and therapeutic use of benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs. En: Bloom FE, Kupfr DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

27

Fármacos hipnóticos

J. Monti

I. SUEÑO E HIPNÓTICOS: PRINCIPIOS GENERALES

1. Ciclo de sueño normal en el hombre

El sueño se caracteriza por ser un estado fácilmente reversible de disminución de la conciencia, la actividad motora y la capacidad de respuesta al medio ambiente.

Basándose en la información aportada por el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) de los músculos antigravitacionales es posible distinguir la vigilia, el sueño no-REM (sin movimientos oculares rápidos u ortodoxo) y el sueño REM o con ensueños.

Durante la *vigilia tranquila* (con los ojos cerrados), el EEG muestra un ritmo alfa (8-12 Hz) que predomina en la corteza occipital. El EOG registra movimientos oculares lentos esporádicos y el EMG presenta una actividad de gran amplitud. En la *vigilia activa* (con los ojos abiertos), el ritmo alfa es sustituido por el ritmo beta (14-30 Hz) que se acompaña de movimientos oculares amplios y de duración variable, junto con una actividad EMG de gran amplitud.

El *sueño no-REM* se subdivide en cuatro etapas de profundidad creciente. En la *etapa 1,* el individuo pierde la conciencia y puede tener alucinaciones hipnagógicas. En el EEG, el ritmo alfa es sustituido por un ritmo theta (4-7 Hz) interrumpido por ondas espiculares hasta de 200 μV de amplitud. El EOG registra de forma esporádica movimientos oculares lentos y el EMG mantiene una amplitud que oscila entre intermedia y elevada. La *etapa 2* está definida por la presencia de husos de sueño y complejos K. El huso de sueño es un tren de ondas con una frecuencia de 12-14 Hz y una duración de 0,5-1 seg. El complejo K está constituido por una onda negativa de gran amplitud seguida, de forma inmediata, por una onda positiva. Durante la etapa 2 no se observan movimientos oculares y la actividad del EMG se encuentra reducida. Las *etapas 3* y *4* se caracterizan por ondas lentas de gran amplitud (ondas delta con una frecuencia de 0,5-2 Hz y una amplitud de 75-150 μV). Cuando el 20-50 % de una fase de registro EEG está ocupada por ondas delta, ésta se clasifica como etapa 3. En cambio, cuando más del 50 % de una fase contiene ondas delta, se la considera etapa 4. Ambas etapas constituyen *el sueño con ondas lentas.* Durante él, los movimientos oculares están ausentes y el EMG tiene una amplitud muy pequeña.

En el *sueño REM,* el EEG muestra un trazado de bajo voltaje que se asemeja al observado durante la etapa 1. Periódicamente aparecen ondas en diente de sierra asociadas a movimientos oculares rápidos y en oposición de fase.

En esta etapa, el tono muscular está abolido, aunque periódicamente se registran pequeñas contracciones de los músculos faciales y de los miembros.

Cuando una persona comienza a dormir, su sueño transcurre sucesivamente por las etapas 1, 2 y 3 hasta alcanzar la etapa 4. Esta etapa se mantiene durante 30-50 min, retornando luego el sueño a las etapas 3 y 2. A los 80-90 min de haber comenzado el sueño no-REM, aparece el primer período REM. La alternancia entre el sueño no-REM y el sueño REM se repite 4-5 veces durante la noche, teniendo cada uno de esos ciclos una duración de alrededor de 90 min. Un adulto joven permanece el 4-5 % de la noche (8 horas) en la etapa 1, el 46-50 % en la etapa 2, el 6-8 % en la etapa 3, el 10-16 % en la etapa 4 y el 20-28 % en el sueño REM.

En relación con la edad se han observado cambios en la duración del tiempo total de sueño, el tiempo de sueño con ondas lentas y el tiempo de sueño REM. El tiempo total de sueño alcanza sus valores más elevados (14-16 horas diarias) en el recién nacido y el lactante. Luego comienza a disminuir progresivamente, teniendo un valor promedio de 7-8 horas a los 18 años de edad. Estos niveles se mantienen con ligeras oscilaciones hasta los 60-65 años de edad, en que vuelve a producirse un nuevo descenso. En el anciano pueden encontrarse valores del tiempo total de sueño nocturno inferiores a 6 horas.

El tiempo de sueño REM durante las primeras semanas de vida es de alrededor de 6 horas diarias. En el adulto joven, los valores de esta variable oscilan alrededor de las 2 horas. A partir de los 50 años, el sueño REM comienza nuevamente a disminuir, no llegando a totalizar en el anciano más de 1 hora. La etapa 4 del sueño con ondas lentas constituye el 17 % del tiempo total de sueño a los

3 años de edad. La duración de dicha etapa disminuye de forma continua a lo largo de la vida, no sobrepasando en el anciano el 4,5 % del tiempo total de sueño.

2. Insomnio

El insomnio, a los fines de su diagnóstico y tratamiento, se caracteriza por la existencia de trastornos nocturnos, que incluyen una latencia prolongada para el comienzo del sueño, una disminución de su duración y numerosos despertares.

Esto se refleja durante el día por fatiga, disforia, ansiedad, falta de energía y disminución del nivel de alerta conductual. La disminución del nivel de alerta conductual se relaciona con somnolencia diurna, la cual puede ser causa de accidentes en el hogar o en el lugar de trabajo, así como constituir una carga financiera para la sociedad.

En el año 1990 se estructuró una nueva clasificación internacional de los trastornos del sueño. Éstos se caracterizan globalmente por la dificultad para el inicio y el mantenimiento del sueño, e incluyen: *a) las disomnias,* dentro de las cuales se incluyen los trastornos intrínsecos del sueño (insomnio psicofisiológico e insomnio idiopático), los trastornos extrínsecos del sueño (por higiene inadecuada del sueño, dependencia del alcohol etílico, los psicoestimulantes y los alucinógenos) y las alteraciones del sueño relacionadas con el ritmo circadiano (viaje a través de varios husos horarios o *jet lag,* síndrome de fase atrasada o de fase adelantada del sueño, o cambio frecuente en el turno de trabajo); *b) las parasomnias* (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos); *c) los trastornos del sueño asociados a afecciones psiquiátricas* (esquizofrenia, depresión mayor, distimia depresiva, ansiedad crónica generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y síndrome de estrés postraumático), y *d) los trastornos del sueño vinculados a afecciones neurológicas* (enfermedades cerebrales degenerativas, demencias, epilepsia de aparición durante el sueño y cefalea nocturna).

También se ha clasificado el insomnio de acuerdo con su duración. Así, se observan: *a) el insomnio transitorio:* se observa en personas con sueño normal, no persiste más de 3 días y se vincula a situaciones como el *jet lag* o el dormir en un ambiente extraño; *b) el insomnio de corta duración:* por lo general, no se extiende más allá de las 3 semanas y se diagnostica en personas con sueño normal que súbitamente experimentan una situación de apremio, como una enfermedad, la pérdida del trabajo, un revés económico, el fallecimiento de un familiar o un cambio en el turno de trabajo, y *c) el insomnio de larga duración o crónico:* se mantiene durante meses o años y se vincula a afecciones psiquiátricas, un trastorno emocional o un conflicto psicofisiológico que evoluciona a la cronicidad, la dependencia de los psicofármacos o el alcohol, afecciones médicas como la diabetes, el hipertiroidismo y la fibromialgia.

3. El fármaco hipnótico en la terapéutica del insomnio

El hipnótico ideal es un fármaco que deberá inducir el sueño en forma rápida y predecible. Mantendrá el sueño por un período de 7 a 8 horas y evitará los despertares frecuentes. Preservará la arquitectura del sueño, es decir, que todas las etapas del sueño no-REM y el sueño REM deberán estar presentes en sus porcentajes correspondientes. Además, no generará efectos adversos inmediatos (horas de la mañana) o tardíos (semanas o meses luego de iniciado el tratamiento) y su eficacia no disminuirá durante su administración prolongada.

El análisis de la clasificación de los trastornos del sueño permite señalar que un fármaco hipnótico no está indicado en todas las formas de insomnio. Así, se ha observado una importante mejoría del insomnio vinculado al síndrome depresivo mayor, el síndrome esquizofrénico o la ansiedad crónica generalizada cuando el paciente recibe la medicación específica (antidepresiva, antipsicótica y ansiolítica) para ese tipo de afección psiquiátrica. Además, existen algunas formas de insomnio en las que los hipnóticos están contraindicados. En las situaciones clínicas en las que esté indicado administrar un hipnótico, el tratamiento se complementará con una buena «higiene» o «educación» del sueño y con terapias conductuales.

Se han utilizado como hipnóticos diversas clases de medicamentos. Éstos incluyen los barbitúricos, los benzodiazepínicos y los derivados no barbitúricos-no benzodiazepínicos.

Los hipnóticos **barbitúricos** se han abandonado para el tratamiento del insomnio. Ello se debe a sus numerosos efectos negativos, entre los que se destacan: *a)* su elevada toxicidad en sobredosis (dosis 10-20 veces mayores que las terapéuticas producen una intoxicación grave e incluso muerte por paro respiratorio); *b)* su particularidad de estimular el sistema microsómico hepático, con aceleración del metabolismo de otros fármacos; *c)* su tendencia a provocar farmacodependencia, aun cuando sean utilizados por períodos relativamente cortos de tiempo, y *d)* el rápido desarrollo de tolerancia a su efecto hipnótico, que en general se manifiesta a los 10-20 días de iniciado el tratamiento.

Los hipnóticos **no barbitúricos-no benzodiazepínicos** clásicos incluyen el **hidrato de cloral,** el **etclorvinol,** la **glutetimida,** la **metacualona** y los **antihistamínicos H_1** que atraviesan la barrera hematoencefálica (pirilamina y difenhidramina). Estos fármacos comparten muchas de las propiedades de los hipnóticos barbitúricos, incluyendo la posibilidad de provocar accidentes graves en caso de sobredosis, la interferencia en el metabolismo de otros fármacos, el riesgo de dependencia fisiológica y la aparición de tolerancia al efecto hipnótico. Como se verá más adelante, han surgido nuevos derivados no benzodiazepínicos cuya eficacia y excelente tolerancia los sitúa a la par de los benzodiazepínicos.

II. HIPNÓTICOS DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA, LA CICLOPIRROLONA Y LA IMIDAZOPIRIDINA

1. Clasificación

Atendiendo a su *estructura química,* los hipnóticos actualmente utilizados se dividen en: *a)* benzodiazepinas: **triazolam, midazolam, temazepam, flunitrazepam** y **flurazepam;** *b)* ciclopirrolonas: **zopiclona,** y *c)* imidazopiridinas: **zolpidem** (fig. 27-1).

Los tres grupos ejercen sus efectos sobre el SNC, uniéndose al receptor benzodiazepínico (BZD) descrito en el capítulo anterior. Sin embargo, los derivados de la benzodiazepina y de la ciclopirrolona se fijan simultáneamente sobre los receptores BZD de los tipos I y II, mientras que los derivados de la imidazopiridina se unen más selectivamente al receptor BZD de tipo I.

No obstante, tiene mayor utilidad terapéutica clasificar a los diferentes derivados de acuerdo con la *semivida de eliminación* plasmática y la potencia farmacológica. Así, se han establecido los siguientes grupos de hipnóticos:

a) Con semivida de eliminación breve y potencia terapéutica elevada: midazolam, triazolam, zopiclona, zolpidem y brotizolam.

b) Con semivida de eliminación intermedia y potencia terapéutica reducida: temazepam.

c) Con semivida de eliminación intermedia y potencia terapéutica elevada: flunitrazepam.

d) Con semivida de eliminación prolongada y potencia terapéutica reducida: flurazepam.

2. Características farmacocinéticas y sus consecuencias terapéuticas

Los hipnóticos con semivida de eliminación breve o intermedia se eliminan más rápidamente del organismo (tabla 27-1). En la práctica clínica, el término semivida de eliminación se confunde a veces con duración de acción. El comienzo y la duración de acción de un hipnótico se vinculan con su absorción, su paso al SNC y su unión al receptor BZD. Cuando se administra una dosis única de un hipnótico con semivida de eliminación breve, los principales determinantes de su comienzo de acción son su grado de absorción y su liposolubilidad. Un derivado con una semivida de eliminación prolongada, como es el caso del flurazepam, tiene también un comienzo de acción rápido ya que se absorbe rápidamente y cruza sin dificultad la barrera hematoencefálica. La duración del efecto terapéutico del flurazepam es semejante a la de un derivado con semivida de eliminación breve (p. ej., triazolam), ya que el fármaco se redistribuye en gran parte fuera del SNC.

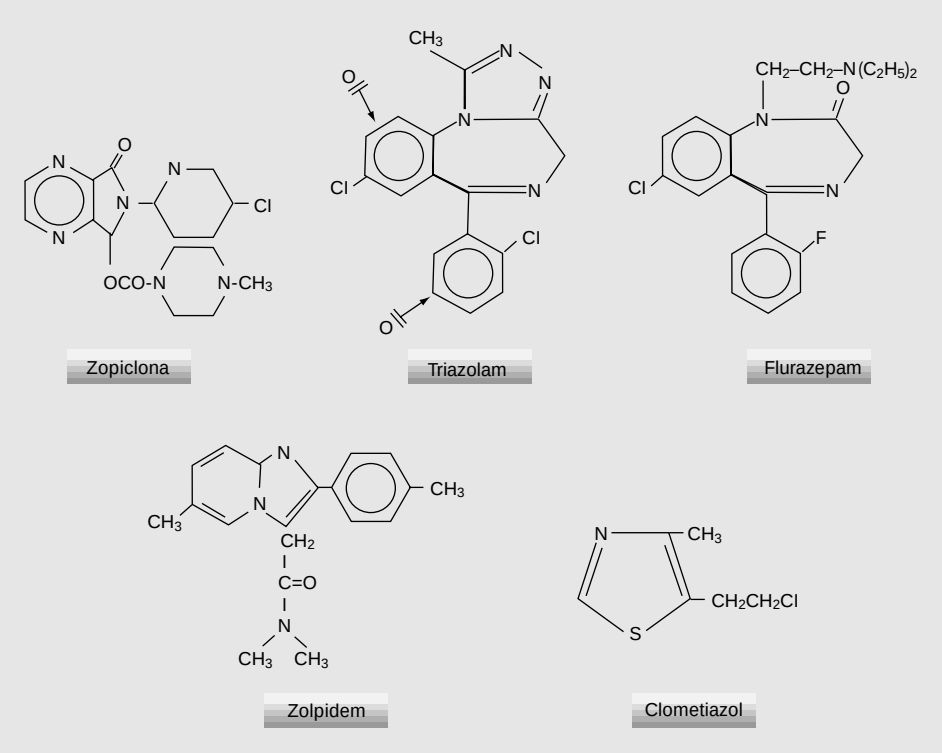


Fig. 27-1. Estructura química de los principales hipnóticos.

Tabla 27-1. Características farmacocinéticas y dosis de los hipnóticos más empleados

Fármaco	Compuestos activos en la sangre	Semivida de eliminación plasmática (h)	Dosis (mg)
Midazolam	e-Hidroximidazolam	1,5-2,5	7,5-15
Triazolam	b-Hidroxitriazolam	2,1-5	0,125-0,25
Zopiclona	Zopiclona derivado N-óxido	3,5-6,5	3,75-7,5
Zolpidem	Zolpidem	2,4-3,2	5-10
Brotizolam	Brotizolam	5	0,125-0,5
Temazepam	Temazepam	10-20	10-20
Flunitrazepam	Derivado 7-amino Derivado N-desmetil	9-31	0,5-1
Flurazepam	Desalquilflurazepam	40-150	15-30

La semivida de eliminación de los hipnóticos, en especial de aquellos con una semivida intermedia o prolongada, adquiere relevancia clínica cuando se administran en forma frecuente y en intervalos regulares durante un período de semanas o meses. En estas circunstancias, los niveles plasmáticos del fármaco aumentan progresivamente, llegando a un estado estacionario en unas 5 semividas. Una vez logrado este nivel y en caso de suspender la administración del hipnótico, serán necesarias 5 semividas para que se elimine el 90 % del fármaco acumulado en el organismo. Por ello, un hipnótico con una semivida de eliminación prolongada requerirá un tiempo mayor para alcanzar el nivel estacionario y para eliminarse del organismo. Esta característica explica la mayor incidencia de efectos colaterales cuando se administran hipnóticos con semivida de eliminación prolongada, en comparación con los que se eliminan rápidamente.

En los ancianos se observan alteraciones de la farmacocinética de los hipnóticos derivados de la benzodiazepina, la ciclopirrolona y la imidazopiridina, lo cual en parte está vinculado a una disminución de la eficiencia funcional del sistema microsómico hepático, responsable de la degradación de esos fármacos.

La metabolización de los hipnóticos en el hígado puede dividirse en dos fases. La fase I incluye reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis con formación de metabolitos activos e inactivos. La fase II comprende reacciones de conjugación con el ácido glucurónico.

La metabolización de los hipnóticos que se inactivan por conjugación (temazepam) sufre pocos cambios con la edad. En cambio, los fármacos midazolam, triazolam, zopiclona, zolpidem, flunitrazepam y desalquilflurazepam (metabolito activo de flurazepam), que dependen para su metabolización de las enzimas vinculadas a la fase I, ven enlentecida su velocidad de inactivación con la edad, lo que se traduce en un aumento de su semivida de eliminación plasmática.

La hipoproteinemia es un hallazgo frecuente en pacientes desnutridos y/o de edad avanzada, que puede llevar a una disminución de la unión de los hipnóticos con las proteínas plasmáticas, lo que resultará en un incremento de su fracción libre. Se prolongará así la existencia de niveles elevados de las formas activas de los hipnóticos en la sangre. Como consecuencia, aumentará la incidencia de los efectos colaterales durante las horas de la mañana que sigan a la administración nocturna del fármaco.

3. Efecto de los hipnóticos sobre la inducción y el mantenimiento del sueño y sobre las etapas del sueño

Los hipnóticos benzodiazepínicos, junto con la zopiclona y el zolpidem, provocan tras su administración por vía oral una disminución de la latencia para el comienzo del sueño no-REM, del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del número de despertares. La disminución de la vigilia se corresponde con un aumento del tiempo total de sueño y de la eficiencia del sueño.

En relación con las etapas del sueño es necesario hacer una distinción entre los derivados benzodiazepínicos, por un lado, y la zopiclona y el zolpidem, por el otro. Los derivados benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 (sueño con ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño no-REM aumenta en forma significativa. La zopiclona y el zolpidem incrementan también la duración de la etapa 2; el sueño con ondas lentas que, como se ha mencionado, se encuentra disminuido en los pacientes con insomnio, no sufre ulteriores descensos durante la administración de zopiclona o zolpidem de acuerdo con el análisis visual. Sin embargo, el análisis espectral y el análisis de período-amplitud indican un descenso de la actividad delta (correspondiente a las ondas lentas), aunque de menor entidad en comparación con los benzodiazepínicos. El sueño REM sufre pocas modificaciones luego de la administración de dosis terapéuticas de los diferentes hipnóticos. En cambio, la latencia para la aparición del primer período REM aumenta en forma significativa durante la administración de derivados benzodiazepínicos.

Puede concluirse que los derivados benzodiazepínicos provocan un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4. En cambio, el zolpidem y la zopiclona tienden a respetar en un mayor grado la arquitectura normal del sueño.

4. Consideraciones clinicoterapéuticas sobre el uso de hipnóticos en el tratamiento del insomnio

Si se considera el insomnio de acuerdo con su duración, puede señalarse que:

a) En el *insomnio transitorio* puede ser necesaria la administración de un hipnótico con semivida de eliminación breve. Están indicados el midazolam (7,5 mg), el triazolam (0,125 mg), el brotizolam (0,25 mg), el zolpidem (5,0 mg) o la zopiclona (3,75 mg) durante un período no mayor de 3 días.

b) En el *insomnio de corta duración* es particularmente importante una buena «higiene» del sueño (incrementar la actividad física durante las horas de la tarde, evitar las situaciones mentalmente estimulantes, regularizar el horario de ir a la cama, evitar las siestas, restringir el uso de café, té, bebidas de «cola» y alcohol, así como comidas copiosas, y levantarse por la mañana siempre a la misma hora), a la que podrá asociarse un hipnótico con una semivida de eliminación breve. El tratamiento no se prolongará más allá de 3 semanas.

c) En pacientes con un *insomnio de larga duración o crónico* es necesaria una evaluación exhaustiva desde el punto de vista médico-psiquiátrico. Cuando se diagnostica una afección psiquiátrica, la administración de fármacos específicos (antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos) resultará en una mejoría del cuadro clínico, incluyendo el insomnio. Si es necesario, podrá asociarse un hipnótico con semivida de eliminación breve.

Cuando el insomnio crónico no está vinculado a una afección psiquiátrica, como es el caso del insomnio psicofisiológico crónico o del insomnio idiopático, se realizará un tratamiento que incluirá medidas capaces de mejorar la «higiene» del sueño y terapias psicológico-conductuales (relajación muscular progresiva, biorretroalimentación y electrosueño). Se utilizará también un hipnótico con una semivida de eliminación breve por un período no mayor a 3-4 meses. Los pacientes que no respondan al tratamiento deberán ser evaluados en una clínica especializada en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño.

5. Reacciones adversas

Los efectos colaterales observados durante la administración de hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos incluyen somnolencia y sedación, ataxia, disartria, diplopía, vértigo, mareo, pérdida de la memoria reciente, reacciones de hostilidad y depresión. La mayoría de estos efectos adversos pueden aparecer durante el uso de cualquiera de los hipnóticos ya descritos, pero los de carácter depresor son más frecuentes cuando se administran fármacos con una semivida de eliminación prolongada, como es el caso del flurazepam. La intensidad de estos efectos adversos es mayor en pacientes ancianos y se manifiesta especialmente durante las horas de la mañana.

La generalización en el uso de las benzodiazepinas plantea el problema de las denominadas reacciones paradójicas, que si bien son infrecuentes, su número aumenta en términos absolutos a medida que aumenta el consumo de estos fármacos. En estas reacciones paradójicas se aprecian signos y síntomas de hiperexcitabilidad, ansiedad, agitación y confusión, de amnesia anterógrada (especialmente de lo aprendido o vivido en las primeras 3 horas después de la ingesta), alteraciones afectivas (pánico o depresión), problemas de conducta (incluida la agresión) y sonambulismo. Esta sintomatología es común a las benzodiazepinas, pero se aprecia con mayor frecuencia con las benzodiazepinas de acción corta y entre éstas existe mayor preocupación por el uso del triazolam. Se discute en qué grado la aparición de estas reacciones se debe a la existencia de una personalidad previa alterada; pero dado que el insomnio es un síntoma a menudo asociado a problemas de personalidad, será preciso vigilar el empleo de hipnóticos en estas circunstancias y, sobre todo, el de los productos que parece que inducen reacciones paradójicas con mayor frecuencia.

6. Situaciones en que los hipnóticos están contraindicados o deben administrarse con precaución

Los hipnóticos están contraindicados en pacientes: *a)* cuyo trastorno del sueño está vinculado a la existencia de *apneas* del sueño de tipo central, obstructivo o mixto, porque los hipnóticos y, en general, los derivados benzodiazepínicos aumentan la frecuencia de aparición y la duración de los episodios de apnea durante el sueño; *b)* alcohólicos crónicos, dado que el alcohol etílico potencia el efecto de los hipnóticos y reduce su margen de seguridad; el diazepam en cambio está indicado para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohólico crónico, y *c)* la mujer embarazada, en especial durante el primer trimestre, por el riesgo de una embriopatía.

Los hipnóticos deben administrarse con precaución en: *a)* pacientes de edad avanzada dado que metabolizan y excretan más lentamente los hipnóticos, lo que lleva a un aumento de la incidencia de efectos colaterales incluyendo trastornos en las esferas cognitiva y motora, ataxia y alteraciones de la memoria reciente; en el paciente de edad avanzada debe reducirse la dosis del hipnótico a la mitad o una tercera parte de la dosis que se indica a un adulto joven; se tendrá la misma precaución de reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal; *b)* pacientes que roncan intensamente o que presentan afecciones respiratorias (asma o enfermedad pulmonar crónica), porque en ellos es más frecuente la apnea nocturna; *c)* pacientes con antecedentes de depresión o con tendencia a la autoadministración de psicofármacos, debido al riesgo de una intoxicación grave o a un intento de suicidio, y *d)* conductores de automóviles, pilotos, controladores del tráfico aéreo o ferroviario y operadores de máquinas potencialmente peligrosas, debido a la somnolencia diurna y a la disminución de capacidad de concentración que pueden provocar los hipnóticos.

7. Aspectos negativos de los hipnóticos vinculados a su administración prolongada

7.1. Tolerancia al hipnótico

La tolerancia al efecto hipnótico de los benzodiazepínicos aparece después de 1-2 meses de iniciado el tratamiento. Esta tolerancia farmacológica se ha corroborado en el laboratorio para el estudio del sueño y en general es más precoz para el parámetro que traduce una mejoría en el mantenimiento del sueño. En cambio, existen estudios que demuestran que el zolpidem mantiene su efecto hipnótico después de un año de administración diaria.

7.2. Rebote del insomnio

La supresión brusca de la administración de hipnóticos benzodiazepínicos puede originar la aparición de un rebote del insomnio. En el caso del zolpidem, el retiro brusco no provoca un rebote del insomnio, sino una reaparición gradual de los síntomas por los cuales consultó el paciente; éstos son de igual severidad y no retroceden en el tiempo, excepto que se reinstaure la medicación. Tampoco se ha descrito el desarrollo de farmacodependencia durante la administración prolongada de zolpidem.

El rebote del insomnio descrito para los hipnóticos benzodiazepínicos se caracteriza por la reaparición brusca y temporal de los síntomas por los cuales consultó el paciente, de forma exacerbada. Durante el rebote del insomnio se observa un incremento de latencia para el comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño. Disminuyen el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño (relación entre el tiempo que el paciente permanece en la cama y el tiempo en que duerme); además, y debido a los frecuentes despertares, el sueño está muy fragmentado. En el caso del triazolam, junto con el rebote del insomnio se ha apreciado un rebote de la ansiedad.

Si consideramos los hipnóticos benzodiazepínicos de acuerdo con su semivida de eliminación, el rebote del insomnio es frecuente, inmediato y de gran intensidad cuando se interrumpen bruscamente los derivados con semivida de eliminación breve (midazolam y triazolam). La mayor reducción del tiempo total de sueño se observa durante la primera noche de retiro y en las noches siguientes los valores del tiempo total de sueño tienden a retornar a los niveles observados antes de comenzar el tratamiento. En cambio, el rebote del insomnio observado después de la supresión brusca de la administración de un benzodiazepínico con semivida de eliminación intermedia (temazepam y flunitrazepam) es menos frecuente y de grado moderado. Cuando se interrumpe el uso de un hipnótico con semivida de eliminación prolongada (flurazepam), el rebote del insomnio es muy poco frecuente, aparece con una latencia de 6-8 días y el grado de dificultad para dormir que lo acompaña es menor.

Los factores que más influyen en la aparición de un rebote del insomnio son: *a)* la semivida de eliminación del hipnótico; el rebote del insomnio es más frecuente y de mayor intensidad tras la supresión de un derivado con semivida de eliminación breve; *b)* la dosis, habiéndose observado un aumento de la magnitud del rebote del insomnio en pacientes que utilizaban dosis de hipnóticos mayores que las habituales, y *c)* la duración previa de la administración del fármaco, que en general no es menor de 10-15 días y con frecuencia es de meses o años. El rebote del insomnio puede evitarse en gran medida disminuyendo progresivamente la dosis del hipnótico, durante un lapso de 6-10 días.

7.3. Síndrome de abstinencia

Puede sobrevenir al retirar bruscamente un hipnótico benzodiazepínico que se ha estado administrando de forma diaria durante semanas, meses o años. El síndrome se caracteriza por la aparición de síntomas nuevos, de intensidad variable, y puede persistir, si no se trata, durante varias semanas.

Se han descrito diversos patrones de dependencia en pacientes que abusaron de los hipnóticos benzodiazepínicos, según si la dependencia fuera originada por: *a)* dosis terapéuticas; *b)* dosis por encima de las terapéuticas, siendo éstas habitualmente 2-5 veces mayores que las normales; en la mayoría de los casos, el fármaco se había utilizado durante años, y *c)* utilización simultánea de más de un fármaco, incluyendo el alcohol etílico.

El síndrome de abstinencia puede sobrevenir: *a)* después de un tratamiento con dosis terapéuticas o, en pacientes dependientes, con dosis por encima de las terapéuticas; *b)* tras la sustitución de un hipnótico con semivida de eliminación prolongada por otro con semivida de eliminación breve (temazepam por flurazepam), y *c)* por administración de un antagonista benzodiazepínico (flumazenilo; v. cap. 26).

No existe un criterio unánime sobre el tiempo mínimo de uso de un hipnótico para que, luego de su supresión, se instale el síndrome de abstinencia. Los valores oscilan entre 6 semanas y 6 meses.

El cuadro aparece al día siguiente de la supresión del hipnótico benzodiazepínico en pacientes que han usado derivados con semivida de eliminación breve o intermedia, y después de una latencia de 3 a 8 días cuando se han empleado compuestos con semivida de eliminación prolongada. La duración del síndrome de abstinencia depende de la semivida de eliminación del hipnótico. En el caso de las benzodiazepinas con semivida prolongada, los síntomas persisten alrededor de 10 días. Cuando se trata de derivados con semivida de eliminación breve, los síntomas se mantienen durante 2-3 días. El síndrome se observa con mayor frecuencia al suprimir la administración de hipnóticos benzodiazepínicos con semivida de eliminación breve; esto se debe a que sus niveles plasmáticos descienden rápidamente en comparación con los deriva-

dos con semivida de eliminación prolongada. Estos últimos son metabolizados en el hígado dando lugar a metabolitos activos con una duración de acción prolongada, que se acumulan a lo largo del tiempo. En cambio, los benzodiazepínicos con semivida de eliminación breve tienen metabolitos activos cuya duración de acción no excede de la descrita para la sustancia original y su acumulación es muy discreta o nula.

Los síntomas observados durante el síndrome de abstinencia se han agrupado en cuatro categorías: *a)* frecuentes e inespecíficos, que comprenden trastornos del sueño, ansiedad, disforia, irritabilidad, dolores musculares, temblor, cefalea, náuseas, pérdida del apetito, adelgazamiento, sudoración y visión borrosa; *b)* trastornos en la esfera perceptiva de naturaleza cuantitativa, como hipersensibilidad a los ruidos, la luz, los olores y los estímulos táctiles y olfatorios; *c)* trastornos en la esfera perceptiva de naturaleza cualitativa de tipo cinestésico, óptico, gustatorio, acústico y olfatorio, y *d)* síntomas heterogéneos, que incluyen despersonalización, psicosis y convulsiones. Las crisis convulsivas pueden observarse en pacientes que han utilizado hipnóticos con semivida de eliminación breve o prolongada y tras períodos relativamente breves de administración. El uso simultáneo de alcohol etílico o barbitúricos favorece la aparición de convulsiones.

Se puede lograr una disminución de la intensidad del síndrome de abstinencia reduciendo progresivamente la dosis del fármaco; también se reduce con el uso simultáneo de imipramina o de carbamazepina durante el período de retirada del benzodiazepínico.

7.4. Empleo de los hipnóticos en el anciano

Se debe llamar la atención especialmente sobre el uso de hipnóticos por parte de pacientes ancianos con insomnio. En ellos es frecuente observar una disminución del metabolismo hepático y de la excreción renal de esos fármacos. Además, los ancianos a menudo tienen diversas afecciones y usan numerosos medicamentos. Ello lleva a que se incremente el número de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas y de efectos adversos incluyendo la sedación y la hipotonía muscular con el riesgo de caídas y fracturas. Por ello, al paciente geriátrico se le prescribirá la mitad o una tercera parte de la dosis del hipnótico que se utilice en el adulto. Además, el incremento de la dosis se hará lentamente y utilizando la mínima cantidad posible.

III. BARBITÚRICOS Y OTROS HIPNÓTICOS

1. Barbitúricos

Por las razones expuestas (v. I, 3), los barbitúricos han sido relegados completamente como hipnóticos y se los ha eliminado de las asociaciones medicamentosas en las que se pretendía que introdujeran acción sedante (analgésicos, antigripales, etc.). En la terapéutica actual, la utilización de barbitúricos queda limitada a:

a) La terapéutica antiepiléptica mediante el empleo de **fenobarbital** y, en ocasiones, **tiopental** se analiza en el capítulo 29.

b) La anestesia quirúrgica mediante el empleo de **tiopental** se analiza en el capítulo 28.

c) Fines diagnósticos para identificar focos epilépticos tributarios de tratamiento quirúrgico **(metohexital)** y en entrevistas de carácter psiquiátrico para identificar determinadas conductas **(amobarbital).**

2. Clometiazol

Tiene acciones sedantes, hipnóticas y anticonvulsivantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento del *delirium tremens* y de los síntomas de abstinencia alcohólica, así como en estados de agitación y confusión del anciano, en fases de manía y en cuadros convulsivos (eclampsia). Tiene una semivida corta, pero se prolonga en el cirrótico. Puede producir farmacodependencia, incluida la dependencia fisiológica, por lo que no debe utilizarse durante períodos prolongados. La dosis como hipnótico en el anciano es de 500 mg por la noche, que puede aumentarse a 750 mg. En el *delirium tremens,* la dosis es de 6 g/día en 4 tomas los dos primeros días, 5 g/día los tres siguientes y 2 g los cuatro últimos. La acción depresora es potenciada por otros depresores centrales.

3. Metacualona

Es una quinazolina con propiedades hipnótica, anticonvulsivante, antiespasmódica, antitusígena y antihistamínica. No ofrece ventaja alguna sobre las benzodiazepinas sino bastantes inconvenientes, por lo que ha sido retirada en algunos países, si bien aún se mantiene en España. A dosis anestésicas deprime el miocardio y produce hipotensión.

Se absorbe por completo por vía oral y se metaboliza en su mayor parte. Origina numerosas reacciones adversas: parestesias, resaca, molestias gastrointestinales y xerostomía. La sobredosificación moderada produce depresión central, mientras que la intensa puede causar convulsiones, coma y muerte. Produce farmacodependencia; se ha llegado a abusar de ella con cierta intensidad.

4. Hidrato de cloral y tricloroetileno

El hidrato de cloral se convierte en el hígado, mediante una alcohol-deshidrogenasa, en tricloroetileno que tiene propiedades hipnóticas. Poseen acción hipnótica y anticonvulsivante en convulsiones de diversa etiología, por mecanismos similares a los de los barbitúricos. Pero la relación entre dosis anticonvulsivante e hipnótica es menor que la de los hipnóticos. No tienen acción analgésica. La transformación de hidrato de cloral en tricloroetileno es muy rápida, sometiéndose al fenómeno de primer paso. La semivida del tricloroetileno es de unas 8 horas. Por vía oral produce frecuentes molestias gástricas. A veces pueden aparecer pesadillas y son frecuentes los signos de depresión del SNC al día siguiente. La intoxicación aguda es similar a la de los barbitúricos. Provoca reacciones alérgicas con cierta frecuencia.

La dosificación del hidrato de cloral es de 1-2 g oral; si se toma en solución, hay que utilizar leche o agua, nunca alcohol. En niños, la dosis es de 50 mg/kg, con un máximo de 1 g. Puede desplazar inicialmente a la warfarina y otros anticoagulantes orales de su unión a proteínas, incrementando su actividad. En días posteriores, provoca la transformación enzimática.

IV. MELATONINA

La melatonina es una hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal. Se sintetiza a partir del triptófano y la serotonina (v. fig. 19-1), siendo la N-acetiltransferasa

(NAT) la enzima que regula la velocidad de síntesis. Tanto la síntesis como la liberación presentan un ritmo circadiano: son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Durante el día, las células fotorreceptoras de la retina se encuentran hiperpolarizadas y en reposo, mientras que con la oscuridad se activan y estimulan la vía retino-hipotálamo-espino-pineal; el resultado final es la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones simpáticas que inervan la glándula pineal. La noradrenalina activa α_1- y β-adrenoceptores de los pinealocitos, cuya acción concertada se traduce en un aumento de AMPc y activación de la síntesis de la enzima NAT.

En la especie humana, el máximo de concentración de melatonina se alcanza entre 2 y 4 de la mañana. Los recién nacidos segregan muy poca melatonina; el ritmo se vuelve circadiano a partir de los 3 meses y se alcanzan los picos nocturnos máximos entre 1 y 3 años. En los adultos, las concentraciones diurnas y nocturnas oscilan entre 10 y 60 pg/ml, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que el origen circadiano del ritmo es endógeno, por señales que se originan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; por lo tanto, los cambios de luz no originan el ritmo, pero lo modifican.

La melatonina actúa sobre dos tipos de receptores. El ML_1 es de alta afinidad (picomolar), está asociado a proteínas G y su activación inhibe la adenililciclasa; parece implicado en la regulación de la función retiniana y de los ritmos circadianos de diversas funciones, incluida la del sueño, y en la reproducción. El ML_2 es de menor afinidad (nanomolar) y está asociado a la hidrólisis de fosfoinosítidos. Del ML_1 se han clonado dos subtipos, el ML_{1a} y el ML_{1b}; el primero se expresa en la *pars tuberalis* de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático, mientras que el segundo lo hace en la retina y, en menor grado, en el cerebro. Además, la melatonina actúa a nivel intracelular mediante asociación con la calmodulina y de este modo puede interactuar con las enzimas diana adenililciclasa y fosfodiesterasa. Existen también receptores en tejidos periféricos: intestino, ovarios, vasos sanguíneos, etc.

En relación con el sueño, es evidente que el ritmo circadiano de liberación de melatonina en la pineal está sincronizado con las horas de sueño y que, cuando hay cambios de fase (por los vuelos intercontinentales o el trabajo), aparecen trastornos del sueño. Se sabe también que los ancianos con insomnio primario presentan niveles plasmáticos bajos de melatonina. La administración exógena de melatonina acelera la inducción del sueño, incrementa la duración del sueño REM y mejora la calidad del sueño. Ha mostrado eficacia en los trastornos del sueño vinculados a una alteración del ritmo circadiano, incluyendo el viaje a través de varios husos horarios *(jet lag),* el cambio frecuente en los turnos de trabajo *(shift work)* y el trastorno de retardo de fase (imposibilidad de conciliar el sueño antes de la madrugada, pero sin que la duración del tiempo total de sueño se encuentre disminuida). Es igualmente eficaz en los trastornos del sueño de las personas ciegas donde su liberación sigue un curso libre y puede predominar durante las horas del día. En todas estas situaciones, administrada por vía oral a dosis de 2-3 mg 1 hora antes de acostarse resincroniza el sueño. Igualmente ha mostrado eficacia en ancianos con déficit endógeno de melatonina e insomnio primario.

La biodisponibilidad oral es buena; a las dosis actualmente recomendadas (1-5 mg) producen en 1 hora concentraciones plasmáticas que son de 10 a 100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 horas. Dosis bajas (0,1-0,3 mg) administradas durante el día producen niveles que están dentro del intervalo normal nocturno. Se metaboliza con rapidez en el hígado por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico o sulfúrico.

La melatonina puede producir otros efectos: hipotermia, reducción de LH y aumento de prolactina. Los β-bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas suprimen su liberación endógena; no así la zopiclona ni el zolpidem.

Debido al número limitado de estudios controlados, aún es prematuro precisar el lugar de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño y concretamente en el del insomnio primario del anciano.

BIBLIOGRAFÍA

American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders.* Lawrence: Allen Press, 1990.

Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-195.

Buela-Casal G, Navarro Humanes JF. *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos.* Madrid: Siglo Veintiuno, 1990.

Flórez JC, Takahashi JS. Biological rhythms and the pineal gland. En: Greger E, Windhorst U, eds. *Comprehensive Human Physiology,* vol. 1. Berlín: Springer, 1996.

Gillin JC. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 332: 239-248.

Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine.* Filadelfia: WB Saunders, 1989.

Meyer Ph, Elghozi JL, Quera Salva A. Etat de Veille et de Sommeil. París: Masson, 1990.

Monti JM. Sleep laboratory and clinical studies of the effect of triazolam, flunitrazepam and flurazepam in insomniac patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1981; 3: 303-326.

Monti JM, Attali P, Monti D, et al. Zolpidem and rebound insomnia —a double blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 166-175.

Monti JM, Monti D. Pharmacological treatment of chronic insomnia. *CNS Drugs* 1995; 4: 182-194.

Morgan R. Hypnotics in the elderly: what cause for concern? *Drugs* 1990; 40: 688-696.

Mullan E. Patterns of sleep disorders and sedative hipnotic use in seniors. *Drugs Aging* 1994; 5: 49-62.

Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL. Imidazopyridines in sleep disorders. Nueva York: Raven Press, 1988.

Smith MC, Riskin BJ. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs* 1991; 42: 365-378.

Thorpy MJ. *Handbook of sleep disorders.* Nueva York: Marcel Dekker, 1990.

Wauquier A, Dugovic C, Radulovacki M. Slow wave sleep. Physiological, pathophysiological and functional aspects. Nueva York: Raven Press, 1989.

Wauquier A, Monti JM, Gaillard JM, Radulovacki M. *Sleep neurotransmitters and neuromodulators.* Nueva York: Raven Press, 1985.

28

Fármacos anestésicos generales

M. A. Hurlé

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Definición y objetivos fundamentales de la anestesia general

En ausencia de una definición fisiológica que caracterice a la anestesia general, cabe caracterizarla fenomenológicamente como la pérdida de conciencia y de reactividad a estímulos dolorosos intensos, producida de forma reversible por la existencia de un determinado fármaco en el cerebro.

Con la anestesia general se trata de realizar manipulaciones quirúrgicas de muy diversa índole con la mínima molestia para el enfermo. Para ello se deben conseguir los siguientes efectos: *a)* insensibilidad al dolor; *b)* pérdida de los reflejos que, provocados por la técnica quirúrgica, perturban la intervención o conllevan riesgo para el paciente; estos reflejos son tanto de carácter somático (p. ej., movimientos de extremidades o cambios respiratorios) como vegetativo (p. ej., modificaciones del ritmo cardíaco o de la salivación); *c)* amnesia completa de cuanto acontece en el acto quirúrgico; *d)* relajación de la musculatura esquelética que puede llegar a la parálisis completa, y *e)* pérdida de conciencia.

De todos estos efectos, son esenciales la analgesia, la pérdida de reflejos y la relajación muscular, hasta el punto de que existen técnicas quirúrgicas en las que el paciente permanece plenamente consciente (p. ej., anestesia raquídea). No obstante, lo más frecuente es suprimir también la conciencia.

Un anestésico general potente es capaz de conseguir todos estos efectos si se administra a una dosis suficiente, pero es preciso tener en cuenta que cada uno de estos efectos se origina en localizaciones distintas del SNC, y que son funciones que se deprimen con concentraciones diferentes de un mismo anestésico. En consecuencia, para obtener todos los efectos en grado óptimo y con un solo anestésico, se requeriría una concentración tan elevada que conllevaría un riesgo excesivo de provocar depresión de centros bulbares esenciales, de la presión arterial o de la contractilidad y el ritmo cardíacos, que se hiciera irreversible. Por esto, en la actualidad se aplican simultánea o secuencialmente aquellos fármacos que de forma individual, alcanzan uno o varios de esos objetivos: *a)* opioides para conseguir analgesia; *b)* paralizantes musculares para obtener relajación muscular y pérdida de reflejos somáticos, y *c)* neurolépticos para reducir la variabilidad vegetativa refleja y las aferencias sensoriales, etc. De este modo, la pérdida de conciencia y la amnesia, que no son objetivos esenciales pero con frecuencia convenientes, se consiguen con la adición de un anestésico general a dosis que no constituyen riesgo alguno. Finalmente, la disponibilidad de respiradores fiables y seguros garantiza el mantenimiento permanente de una buena ventilación alveolar y ello permite de modo temporal y sin riesgo vital incrementar las dosis de opioides, hipnóticos o miorrelajantes, para conseguir mejor su objetivo propio.

2. Fases de la anestesia

Aunque el concepto mismo de la anestesia y el conjunto de fármacos empleados en ella han cambiado sustancialmente, continúa siendo útil considerar la secuencia de fases o etapas por las que un enfermo pasaba al recibir un agente inhalatorio único, como era el éter etílico, y los efectos y signos propios de cada una de ellas.

Etapa I: analgesia, sin pérdida de conciencia ni de reflejos.

Etapa II: excitación o delirio, era un estado de hiperreflexia tanto somática como visceral, hipersecreción glandular, intensa motilidad, náuseas y vómitos, irregularidad cardiorrespiratoria y midriasis.

Etapa III: anestesia quirúrgica, que se subdividía en cuatro planos, con progresiva pérdida de conciencia y de reflejos, regularización de la respiración y depresión creciente de esta actividad y relajación muscular. La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas debían realizarse en los planos 2-3 de esta etapa.

Etapa IV: parálisis bulbar, con depresión central generalizada que afectaba los centros bulbares hasta el paro respiratorio.

Estas fases corresponden a grados crecientes de afectación del SNC. Las dos primeras constituían la *inducción anestésica:* el éter inhibía mecanismos de nocicepción y provocaba liberación de mecanismos corticales y subcorticales por depresión inicial de los sistemas de inhibición.

En el EEG aparecían desincronización y ondas de alta frecuencia. En la etapa III había depresión generalizada y creciente de la formación reticular activadora y de la corteza; el ritmo del EEG era progresivamente más lento hasta alternar con fases de silencio isoeléctrico. En la etapa IV se llegaba a deprimir todo el SNC, incluido el bulbo raquídeo; el EEG se hacía plano.

El resto de los anestésicos generales, tanto inhalatorios como intravenosos, no sigue este patrón, ya que algunos omiten las fases de inducción para iniciar la anestesia quirúrgica, otros tienen muy poco poder analgésico o actividad miorrelajante, otros generan modificaciones del EEG con una secuencia y morfología diferentes. Pero todos, a dosis suficientemente elevadas, llegan a producir una depresión generalizada, con parálisis bulbar, coma y muerte.

Los signos descritos en la secuencia de fases anestésicas tenían para el anestesista el enorme valor de indicarle el grado de depresión del sistema nervioso. La utilización actual de fármacos complementarios (relajantes musculares, anticolinérgicos, etc.) resta toda utilidad a los signos clásicos. En la actualidad, los siguientes pueden servir como indicativos de una anestesia superficial que, por lo tanto, requerirá mayor profundidad con más dosis: reflejo palpebral positivo y lagrimeo, aumento de resistencia a la inflación pulmonar, apnea o movimientos después de estímulos quirúrgicos.

3. Mecanismos generales de la acción anestésica

La pérdida de conciencia y la falta de reactividad a estímulos intensos, que caracterizan a la anestesia, suponen la modificación profunda del conjunto de procesos neurales que mantienen el estado de vigilia, es decir, la compleja interacción entre las aferencias sensoriales, los sistemas internos de procesamiento y de integración y los sistemas de elaboración de respuestas coordinadas en su múltiple expresión: motora, intelectual y afectiva. Funciones tan complejas requieren, lógicamente, la acción de estructuras múltiples, desde el tronco cerebral hasta la corteza. Desde el punto de vista neuroquímico intervienen también numerosos sistemas de carácter excitador. Destaca entre ellos el sistema colinérgico de proyección cortical, cuyos núcleos se encuentran en la región telencefálica basal (núcleo tegmental ventral, núcleo medial del septo, núcleo basal y núcleo de la banda diagonal) y proyectan abundantemente a la corteza cerebral (v. cap. 24). Pero otros muchos sistemas, tanto de proyección local como general, participan en estos procesos. Elemento esencial de todo este mecanismo es el aseguramiento de una fluida transmisión sináptica a lo largo de circuitos múltiples polisinápticos que, con frecuencia, funciona en forma de descargas repetitivas. Ello exige la permanente disponibilidad de los canales iónicos que aseguren la correcta conductancia de iones y el engranaje entre las señales que modifican esos canales y los procesos metabólicos intracelulares resultantes.

Parece que la perturbación de la transmisión sináptica es un elemento esencial en la acción del anestésico. Con frecuencia, la primera manifestación es un aumento en la polarización de la membrana neuronal o proceso de *hiperpolarización,* que hace reducir la capacidad de respuesta de la neurona y alterar la transmisión.

Dada la multiplicidad de moléculas con poder anestésico y la variedad de sus características fisicoquímicas, resulta difícil encontrar aquella propiedad que sea común a todos y explique en términos unitarios la acción anestésica.

Tradicionalmente, los anestésicos generales se han considerado agentes inespecíficos que alteran la función de la membrana neuronal disolviéndose en el componente lipídico y modificando sus propiedades físicas (fluidez, volumen, tensión, permeabilidad, etc.). Las alteraciones originadas en la bicapa lipídica se traducirían en disfunción de proteínas cruciales para la transmisión sináptica (p. ej., canales iónicos). Esta teoría lipídica se basa en la observación de Meyer y Oberton de que la potencia anestésica se correlaciona estrechamente con la solubilidad de los agentes anestésicos en lípidos (fig. 28-1). Sin embargo, las modificaciones en la bicapa lipídica originadas por dosis anestésicas de los distintos agentes son mínimas (similares a las causadas por un incremento de temperatura de 1 °C) y no justifican los cambios funcionales necesarios para originar un estado de anestesia general.

Asimismo, recientemente se ha demostrado que la potencia anestésica se correlaciona igualmente bien con la capacidad para fijarse e inhibir la función de diversas proteínas enzimáticas purificadas y, por lo tanto, carentes de ambiente lipídico circundante (p. ej., la enzima luciferasa de la luciérnaga). Además, se ha podido demostrar que el efecto de los anestésicos generales es estereoselectivo, incluso en el caso de moléculas relativamente simples, como el isoflurano. Por todo ello, hoy en día se supone que los agentes anestésicos interactúan directamente con proteínas de membrana.

La hipótesis más aceptada en la actualidad es que los elementos diana fundamentales en la acción de los anestésicos sobre la transmisión sináptica son los canales iónicos. Sin embargo, no está claro cuáles son los importantes. En general, los canales dependientes del voltaje no suelen verse afectados por concentraciones quirúrgicas de los anestésicos, con la excepción de los canales de calcio presinápticos relacionados con la liberación de neurotransmisores, los cuales pueden ser diana de algunos agentes. La mayoría de los datos experimentales sugieren un papel fundamental de los canales receptor-dependientes: el canal de calcio ligado al receptor NMDA del glutamato, el canal de cloro ligado al receptor $GABA_A$ y el canal de sodio vinculado al receptor colinérgico nicotínico. Algunos agentes, como la ketamina, actúan preferentemente sobre receptores excitadores (NMDA). En cambio, benzodiazepinas, barbitúricos, propofol, anestésicos esteroideos (alfaxalona), alcoholes

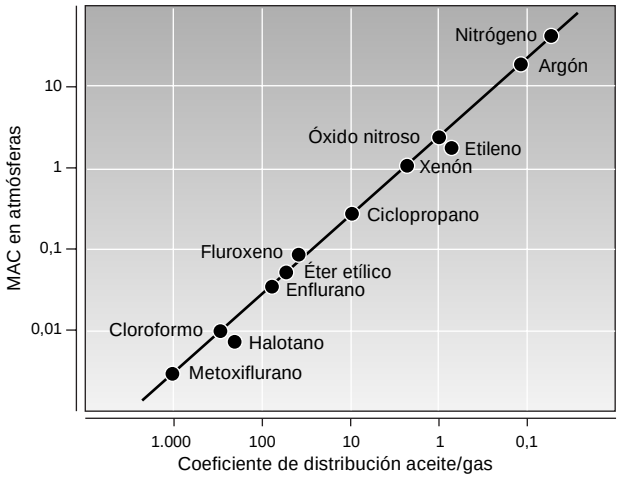


Fig. 28-1. Correlación entre potencia anestésica medida en MAC y coeficiente de distribución aceite/aire.

alifáticos y anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano e isoflurano) actúan potenciando de forma alostérica la acción inhibidora del GABA (v. cap. 24). Esta diversidad de canales, que, a su vez, existen en diversas isoformas, podría conferir a los anestésicos selectividad molecular y celular, afectándose con un agente determinado unos canales, pero no otros, y unas poblaciones neuronales, pero no otras, lo que justificaría los distintos perfiles farmacológicos.

4. Potencia anestésica

Es preciso distinguir varios conceptos: *a)* la *rapidez* con que se obtiene la anestesia; *b)* su *duración* para una dosis determinada, y *c)* la *potencia* de un anestésico, es decir, la profundidad o intensidad de anestesia que se alcanza con una dosis determinada. La definición de este último concepto es más difícil porque resulta confuso el concepto mismo de anestesia y no es fácil comparar las dosis de los anestésicos inhalatorios con las de los intravenosos. Convencionalmente se introdujo para los anestésicos inhalatorios el término *MAC (minimal alveolar concentration),* como la concentración alveolar mínima de un anestésico capaz de inhibir la respuesta motora a un estímulo doloroso estándar en el 50 % de los casos; lógicamente, la concentración alveolar debe reflejar la presión parcial del anestésico en el cerebro, ya que la acción anestésica es función de esta propiedad. En la práctica clínica, la MAC se relaciona bien con la concentración del anestésico en el aire inspirado, una vez alcanzado el equilibrio entre la presión en el aire alveolar y la presión en la sangre del paciente. En general, la anestesia se mantiene entre 0,5 y 2 MAC según las características del enfermo y la presencia de otros fármacos.

II. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

En la actualidad, la anestesia intravenosa es, con mucho, la más utilizada en Europa. Las formas de anestesia son muy variadas; un esquema bastante generalizado puede ser: inducción rápida con un agente intravenoso, utilización de paralizantes musculares, mantenimiento con agentes que producen neuroleptoanalgesia, y complemento ocasional con algún anestésico inhalatorio. Dentro de este esquema existen múltiples variantes según el tipo de intervención quirúrgica, el estado fisiopatológico del paciente y la experiencia personal.

Las características farmacológicas de los principales agentes intravenosos se indican en la tabla 28-1.

Tabla 28-1. Principales acciones de los anestésicos intravenosos[a]

	Tiopental, propanidido y alfadiona	Morfina, fentanilo y alfentanilo	Diazepam y midazolam	Ketamina y etomidato
SNC, funciones corticales				
Frecuencia media EEG	Depresión	Depresión	Variable	Estímulo
Amplitud media EEG	Depresión	Estímulo	Variable	Variable
Crisis EEG	Depresión	Estímulo	Depresión	Estímulo
Conciencia	Depresión	Depresión	Sin efecto	Variable
Recuerdo consciente	Depresión	Sin efecto	Depresión	Depresión
SNC, funciones subcorticales				
EMG facial	Depresión	Depresión	Depresión	Estímulo
Respuesta al CO_2	Depresión	Depresión	Sin efecto	Sin efecto
Respuestas vegetativas	Depresión	Sin efecto	Estímulo	Estímulo
Función neuromuscular	Depresión	Variable	Depresión	Variable

[a] De Couture LJ, Edmonds JL, 1989.

1. Neuroleptoanalgesia y neuroleptoanestesia

La *neuroleptoanalgesia* está constituida por la asociación de un analgésico *opiáceo,* en general de gran potencia (fig. 28-2), y un *neuroléptico,* por lo común el droperidol. Su objetivo fundamental es conseguir analgesia profunda, depresión de la reacción al dolor y protección neurovegetativa.

La *neuroleptoanestesia* significa que, además, hay pérdida de conciencia. Esto se consigue de dos maneras: asociando dosis pequeñas de un anestésico general (p. ej., protóxido de nitrógeno) o incrementando las dosis del opiáceo hasta conseguir el estado de inconsciencia; este último método suele denominarse, también, *anestesia analgésica.*

Las dos técnicas requieren la administración suplementaria de paralizantes musculares, por lo general de tipo no despolarizante (v. cap. 17).

1.1. Acciones de los opioides

Aunque se describen en el capítulo 25, en el presente contexto se caracterizan por ser administrados a dosis muy altas por vía intravenosa, en condiciones en que no se tiene en cuenta la depresión respiratoria porque está controlada la respiración del enfermo. La **morfina** se administra en infusión lenta de 1-6 mg/kg en períodos de 15-20 min, el **fentanilo** en dosis de 50-150 μg/kg, el **sufentanilo** en dosis de 5-20 μg/kg y el **alfentanilo** en dosis de 100-250 μg/kg. El **remifentanilo** se infunde a la velocidad de 1 μg/kg/min junto con propofol o tiopental. Estas dosis son menores si se asocia un neuroléptico.

Asegurada la función respiratoria, la función cardiovascular permanece casi inalterada y estable; incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción de la resistencia periférica total implica una reducción de la poscarga con aumento del volumen sistólico y del volumen minuto, y buen mantenimiento del flujo periférico tisular. Por este motivo, la anestesia con grandes dosis de opioides se utiliza con gran frecuencia en cirugía cardíaca. La morfina y el fentanilo, a dosis altas, producen efectos parasimpáticos en forma de bradicardia que son fácilmente controlados con atropina; pueden también provocar aumento de la presión en vías biliares (v. cap. 25). En ciertas intervenciones quirúrgicas existe la denominada respuesta al estrés, que cursa con aumento de hormona del crecimiento, hormona antidiurética, catecolaminas circulantes y cortisol; entre otros componentes, aparece una respuesta hipertensora ostensible (p. ej., en el curso de la esternotomía). Los opioides muestran una insuficiente capacidad de deprimir esta respuesta neuroendocrina, observándose aumentos notables de las catecolaminas circulantes que pueden afectar un miocardio particularmente alterado.

El fentanilo y sus derivados se consideran superiores a la morfina porque su acción es mucho más corta y puede ser más fácilmente regulada, consiguen mayor estabili-

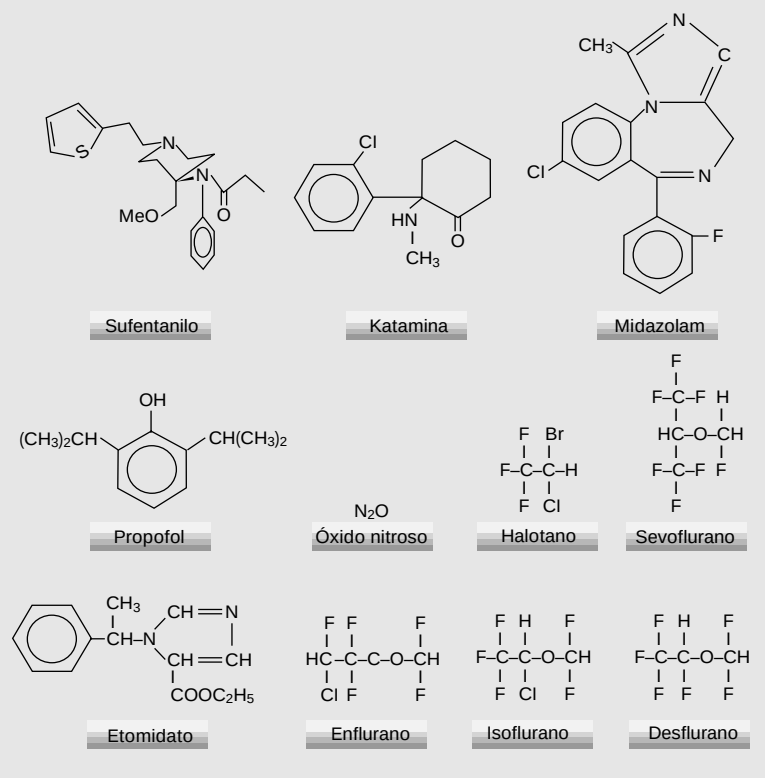


Fig. 28-2. Estructura química de varios anestésicos intravenosos e inhalatorios.

Tabla 28-2. Características de los opioides utilizados en anestesia[a]

	Morfina	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pK_a	7,9	8,4	8,0	6,5	7,1
Porcentaje no ionizado (pH = 7,4)	23,0	8,5	19,7	89,0	68,2
Liposolubilidad[b]	1,4	816,0	1.757,0	129,0	17,9
Unión a proteínas (%)	30	84,0	93,0	92,0	70,0
V_{ss} (l/kg)	3,4	4,0	2,9	0,7	0,3
Cl (ml/kg/min)	2,3	12,6	12,7	5,1	39
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,7	3,6	2,7	1,6	0,15
Dosis anestésica[c]	1-6 mg/kg	50-150 µg/kg	5-20 µg/kg	100-250 µg/kg	0,5-1 µg/kg/min
Dosis analgésica[d]	5-15 mg	100-200 µg	15-30 µg	500-1.000 µg	0,025-0,2 µg/kg/min
Relación de potencia	1	50-150	400-1.000	10-15	50-150

[a] De Scholz et al, 1996.
[b] Coeficiente de distribución octanol-agua.
[c] Las dosis altas corresponden al uso del opioide como único anestésico, en combinación con premedicación y relajantes musculares. Para inducción se prefiere el alfentanilo y el mifentanilo por su rápido comienzo de la acción.
[d] La dosis analgésica varía en función de la edad del paciente, el desarrollo de tolerancia previa, del grado de ansiedad, el tipo de intervención, etc.

dad circulatoria, no producen liberación de histamina y proporcionan una mejor amnesia. En cambio, pueden producir con más facilidad que la morfina un estado de rigidez de la musculatura respiratoria que dificulta la función del respirador, pero se resuelve fácilmente con los paralizantes musculares.

1.2. Características farmacocinéticas de los opioides

Las principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla 28-2.

La elevada liposolubilidad del fentanilo es responsable de la gran rapidez con que se inicia la acción y de la brevedad del efecto; una dosis IV de fentanilo produce analgesia que se inicia en 1 min y dura unos 30 min. Esto se debe a la rápida redistribución desde el cerebro hacia el tejido muscular y el depósito graso, donde se acumulan; por esta razón, cuando se administran varias dosis seguidas, el efecto se puede prolongar varias horas. La semivida de eliminación del fentanilo es de 3,5 horas, la del sufentanilo de unas 3 horas y la del alfentanilo de 1,5-2 horas. La semivida aumenta con la edad y en caso de insuficiencia hepática, ya que la eliminación se debe casi exclusivamente al metabolismo. Si la dosis total administrada es alta, la duración de sus efectos postoperatorios se prolonga, sobre todo, en la depresión respiratoria; será preciso recurrir a dosis pequeñas de naloxona, administradas con cuidado para evitar una reactivación excesiva con fenómenos de rebote.

El remifentanilo es metabolizado rápidamente por esterasas no específicas sanguíneas y tisulares, lo que evita su acumulación durante la infusión y permite una rápida recuperación de la anestesia, incluso tras la administración prolongada.

1.3. Acciones del neuroléptico

El que se usa habitualmente es el **droperidol,** una butirofenona (v. cap. 31) cuya semivida plasmática es de 2-3 horas y cuya duración de acción es de 6-12 horas. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica y se mantiene en el cerebro a concentraciones suficientemente elevadas, de ahí que no es aconsejable repetir su administración a lo largo de la intervención quirúrgica. Cuando se emplea asociado al fentanilo en un mismo preparado comercial (0,5 mg de fentanilo + 2,5 mg de droperidol por 1 ml), sólo se debe utilizar para la inducción; posteriormente se ha de usar el fentanilo solo.

El neuroléptico proporciona: *a)* estabilidad psicoafectiva en forma de calma, indiferencia, reducción del tono psíquico, tendencia al adormecimiento; *b)* potenciación de la analgesia opioide; *c)* acción antiemética; *d)* facilitación del flujo sanguíneo periférico, por dilatación arteriocapilar; *e)* amortiguación de reacciones α-adrenérgicas (vasoconstricción), y *f)* bloqueo de acciones histamínicas y colinérgicas.

Como posibles complicaciones puede prolongarse excesivamente la depresión respiratoria, provocar hipotensión postural (cuidado con los movimientos del enfermo) y producir reacciones extrapiramidales visibles 12-24 horas después, en forma de temblor, desasosiego y rigidez muscular.

2. Tiopental

2.1. Acciones farmacológicas

Pertenece al grupo de barbitúricos de acción rápida y ultracorta.

Debido a la elevada liposolubilidad y su rápido paso de la barrera hematoencefálica, alcanza concentraciones en el cerebro que producen una intensa acción depresora y anestesia; ésta aparece a los 10-20 seg de la inyección de una dosis anestésica y dura unos 20-30 min porque el tiopental se redistribuye, vuelve a la sangre y pasa a los tejidos muscular y adiposo, donde se acumula.

A nivel sináptico realiza una profunda acción, tanto sobre mecanismos presinápticos como postsinápticos: hi-

perpolarización, inhibición de los fenómenos de despolarización e inhibición de liberación de neurotransmisores.

La profundidad de la anestesia y la depresión de las diversas funciones es proporcional a la dosis; se acompaña de depresión respiratoria que inicialmente puede alcanzar la forma de apnea para mantenerse después en cierto grado de hipoventilación. Si la depresión no es profunda, pueden aparecer salivación, broncospasmo y laringospasmo, en especial en respuesta a estímulos químicos o mecánicos.

Inicialmente se produce una brusca caída de presión arterial que se recupera pronto y que, en general, no afecta la función cardiovascular, pero en situaciones de hipovolemia, toxemia, sepsis y shock, la dosis normal de tiopental puede ocasionar colapso circulatorio. El flujo y el metabolismo cerebrales están disminuidos, lo que reduce también la presión intracerebral; estos hechos pueden ayudar en situaciones de hipertensión intracraneal, traumatismos craneales, etc.

No produce analgesia salvo en situaciones de profunda anestesia; si ésta es superficial, se aprecian respuestas vegetativas y motoras a los estímulos nociceptivos. Tampoco es buen relajante muscular.

2.2. Características farmacocinéticas

La redistribución desde el cerebro y otros tejidos altamente vascularizados a otros menos vascularizados desempeña el principal papel en la acción aguda producida por una dosis de tiopental administrada en forma de bolo. A medida que se repiten las dosis, se va acumulando en los tejidos muscular y graso. Pero cuando se administra en forma de infusión (p. ej., para mantener un coma barbitúrico), se llega a alcanzar un equilibrio entre los diversos compartimientos.

A dosis anestésicas, el tiopental sigue una cinética de eliminación lineal que se debe a la metabolización hepática; la semivida es de 6-8 horas. Sin embargo, a las concentraciones plasmáticas obtenidas durante el coma barbitúrico, su semivida se prolonga notablemente y de forma muy variable, entre 6 y 60 horas, apareciendo en ocasiones una cinética de tipo no lineal. La edad, las alteraciones hemodinámicas y la lesión hepática prolongan esta semivida.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Para inducción y mantenimiento de *anestesia* se administra un bolo IV inicial de 50 mg, seguido de 100 a 200 mg, pero pueden necesitarse hasta 500 mg en individuos obesos o con gran masa muscular. Posteriormente y según el tipo de intervención quirúrgica, se puede seguir con opioides o con agentes inhalatorios o con dosis intermitentes del propio tiopental.

En el *coma barbitúrico,* el tiopental se administra en infusión IV, a la dosis de 100 mg/kg/día, para conseguir niveles plasmáticos de 2,5-5 mg/100 ml. La duración del efecto, en este caso, depende de los procesos de eliminación (no de redistribución, como en el caso de la anestesia); estos procesos pueden estar condicionados por la capacidad metabólica del individuo, la fijación a tejidos, factores hemodinámicos, etc. En ausencia de otros fármacos potencialmente depresores, puede considerarse que el estado neurológico del paciente es independiente del tiopental cuando se hayan alcanzado niveles por debajo de 0,5 mg/100 ml sin que se haya observado ninguna mejoría en la escala de coma.

3. Benzodiazepinas

Sus acciones y propiedades farmacológicas se estudian en los capítulos 26 y 27. Como agentes anestésicos intravenosos se emplean el **lorazepam,** el **diazepam** y el **midazolam.**

Sirven para tranquilizar al enfermo como preanestésicos, así como para generar, mantener o completar la anestesia. Por sí mismos ejercen buena acción hipnótica, amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular que no alcanza la parálisis; carecen, en cambio, de actividad analgésica y antiemética. Administrados solos no afectan en grado apreciable las funciones respiratoria y circulatoria, aunque en administración rápida pueden deprimir el volumen corriente respiratorio y la respuesta al CO_2, y se han descrito casos de apnea. Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación.

La acción anestésica depende de la alta concentración que alcanzan en el cerebro, con independencia de su semivida de eliminación, como se ha explicado en el capítulo 26. Sin embargo, esta semivida prolonga la permanencia de los productos en el organismo y facilita la acumulación. En este sentido puede tener ventaja el midazolam, ya que su $t_{1/2\beta}$ es corta: 2-4 horas.

El midazolam es hidrosoluble, por lo que no requiere solventes especiales, como es el caso de los otros productos, capaces de producir irritación local y trombosis.

4. Ketamina

Es un derivado del psicomimético fenciclidina (v. cap. 33), que se comporta como anestésico de acción corta. La acción anestésica se caracteriza por un estado similar al cataléptico, con pérdida de la conciencia, inmovilidad, amnesia y analgesia, que se ha denominado *anestesia disociativa.* Durante la anestesia, pero sobre todo al despertar, suelen aparecer sensaciones psíquicas muy vivas, modificaciones del humor, experiencias disociativas de la propia imagen, sueños y estados ilusorios. Puede prevenirse su aparición con benzodiazepinas (lorazepam y midazolam).

4.1. Efectos farmacológicos

Los efectos cardiovasculares pueden ser importantes: aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial debido a un incremento de la actividad simpática. Este efecto puede ser parcialmente reducido por tiopental y benzodiazepinas. La ketamina puede deprimir directamente la contractilidad miocárdica y dilatar las arteriolas, pero en el paciente predomina la actividad estimuladora que hace elevarse la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presión en la arteria pulmonar, la presión intracraneal y la presión intraocular. En consecuencia, está contraindicada en pacientes hipertensos, coronarios o con enfermedad vascular cerebral. No deprime la actividad respiratoria a menos que se administre rápidamente por vía IV. El tono muscular está aumentado y pueden aparecer movimientos musculares espontáneos que no guardan relación con estímulos nociceptivos o de otro tipo.

4.2. Características farmacocinéticas

Se administra por vía IV e IM. Al igual que el tiopental, por su elevada liposolubilidad pasa con rapidez a los órganos mejor irrigados, incluido el cerebro, donde alcanza concentraciones 4-5 veces superiores a la del plasma en los primeros minutos después de la inyección. La duración de la anestesia depende también de la rapidez con que se redistribuye, con una duración media de unos 20 min.

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación e hidroxilación, eliminándose por orina en forma original sólo en el 4 %. La semivida de la fase inicial de distribución es de 7-11 min mientras que la de la fase de eliminación metabólica y excretora es de 2-3 horas.

La acción simpática y las frecuentes reacciones psicomiméticas han restado utilidad al producto, que se emplea fundamentalmente en niños o en maniobras cortas que requieren intensa analgesia, previa administración de una benzodiazepina.

5. Etomidato

Es un derivado carboxilado del imidazol que posee buena capacidad hipnótica y un gran margen de seguridad. Por su alta liposolubilidad atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, alcanzando concentraciones máximas en el primer minuto. La redistribución es también muy rápida y ello condiciona la brevedad de la acción anestésica, pero además es hidrolizado e inactivado rápidamente en el hígado. En las operaciones breves, la recuperación de la anestesia es más rápida que con tiopental. El despertar es suave.

La acción anestésica del etomidato puede ser consecuencia de la facilitación de la transmisión mediada por GABA, al interactuar con un sitio alostérico del complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cl^-.

Produce con frecuencia actividad mioclónica o discinética que puede ser prevenida con opioides o benzodiazepinas. En el cerebro reduce el flujo cerebral y el consumo de oxígeno. No altera la mecánica miocárdica ni la dinámica vascular, por lo que no reduce la presión arterial. No favorece la liberación de histamina. Produce cierta depresión respiratoria con reducción de la ventilación alveolar (aunque la frecuencia puede estar aumentada) y en algún caso se ha llegado a una apnea corta.

Los efectos adversos más frecuentes son: dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis, náuseas, vómitos y movimientos mioclónicos. La administración en infusión continua prolongada puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda por inhibición de la esteroidogénesis (v. cap. 52, III, 4).

6. Propofol

El propofol o disoprofol es un alquilfenol (2,6-diisopropilfenol) con propiedades anestésicas, que carece de relación química con los demás agentes intravenosos. Se trata de un aceite, muy poco hidrosoluble, cuya forma galénica es en emulsión al 1 %.

La acción anestésica es consecuencia de su interacción con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor $GABA_A$, facilitando la abertura del canal de cloro.

La administración IV de propofol, a la dosis de 2-2,5 mg/kg, causa pérdida de la conciencia con la misma rapidez que el tiopental. El efecto es dosis-dependiente y existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos y el grado de sedación. La duración del efecto es muy breve y la recuperación después de una dosis única o tras infusión continua es muy rápida, suave y con confusión postoperatoria mínima. En el sistema cardiovascular, el propofol ocasiona hipotensión por reducción de las resistencias periféricas con escasa modificación del gasto cardíaco. Deprime la respuesta del reflejo barorreceptor originando bradicardia que puede llegar al paro cardíaco. Disminuye el consumo de O_2 y el flujo sanguíneo miocárdico; no se han descrito casos de isquemia miocárdica. Su acción depresora cardiovascular puede ser problemática en pacientes de riesgo. La respiración es profundamente deprimida, en particular durante la inducción, efecto que es potenciado por los opioides. No altera la función hepática ni la renal. Disminuye la presión intracraneal y la presión intraocular. No interactúa con los bloqueantes neuromusculares. Tiene propiedades anticonvulsivantes. Induce amnesia, pero de menor grado que las benzodiazepinas. Se describieron inicialmente reacciones alérgicas que son atribuibles al disolvente Cremofor, porque la nueva formulación en forma de emulsión carece de efectos secundarios anafilactoides. No produce liberación de histamina. El efecto secundario más frecuente es dolor en el sitio de inyección con riesgo de tromboflebitis.

La eliminación del propofol se produce fundamentalmente por la orina en forma conjugada con sulfato y con ácido glucurónico. Sin embargo, puesto que el aclaramiento del propofol es mayor que el flujo hepático, su rápido metabolismo debe llevarse a cabo sobre todo en el hígado, pero también en otros tejidos del organismo. En infusión continua no plantea problemas de acumulación. La infusión durante más de 3 días se asocia con acumulación de lípidos, en particular triglicéridos, debido a la formulación del fármaco en emulsión lipídica.

Su principal utilidad en la actualidad es para procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, para cirugía oftalmológica y para sedación en unidades de cuidados intensivos.

7. Propanidido

Es también de acción muy corta debido a su rápida hidrolización por colinesterasas. Provoca inicialmente estimulación respiratoria inmediata por excitación de quimiorreceptores arteriales, seguida de depresión respiratoria que puede llegar a la apnea, a veces prolongada. Produce hipotensión arterial moderada, de menor intensidad que la provocada por tiopental.

Entre sus efectos secundarios destaca la inducción de temblor, fasciculaciones y movimientos involuntarios.

III. ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

1. Características generales

Son sustancias que, introducidas por inhalación a través de las vías respiratorias, producen anestesia general. Las que se utilizan actualmente son (fig. 28-2):

a) Gases: **protóxido de nitrógeno.**

b) Líquidos volátiles: los derivados halogenados **halotano, enflurano** (etrano) y su isómero **isoflurano** (forano), **desflurano, sevoflurano** y, ya en desuso, el **metoxiflurano.**

Los compuestos actualmente en uso carecen de propiedades irritativas y poseen características que facilitan el proceso de inducción. Sin embargo, en la práctica clínica se prefiere provocar la anestesia con compuestos intravenosos y reservar los inhalatorios para el mantenimiento de la anestesia. Puesto que, además, se emplean otros fármacos con propiedades analgésicas y relajantes musculares, la concentración de anestésico inhalatorio se mueve en intervalos que ofrecen mucha seguridad. No obstante, y con excepción del protóxido de nitrógeno, su potencia es grande y pueden llegar a producir depresión generalizada y máxima del SNC.

2. Factores físicos que determinan la tensión del gas en sangre arterial y en cerebro

La profundidad de la anestesia conseguida con un agente inhalatorio es función de la *presión parcial* o *tensión que alcanza el anestésico en el cerebro;* ésta se aproxima siempre a la presión parcial en sangre arterial, la cual, a su vez, depende de la presión parcial en el aire alveolar. Lógicamente, los factores que determinan la tensión del gas anestésico en la sangre arterial y en el cerebro son: *a)* la concentración del anestésico en el aire inspirado, *b)* la ventilación pulmonar que hace llegar y mantiene el anestésico en los alvéolos, *c)* la circulación pulmonar que regula el trasvase del anestésico desde el alvéolo hacia la sangre arterial y *d)* el paso del anestésico desde la sangre hacia los tejidos, incluido el sistema nervioso.

Cuanto mayor sea la tensión del gas anestésico en el aire inspirado, más rápidamente aumentará la concentración en el aire alveolar y difundirá a la sangre arterial, y antes alcanzará en el cerebro la tensión necesaria para producir la anestesia. La tensión del gas en los alvéolos aumenta también de manera proporcional a la ventilación pulmonar, pero toda modificación en la relación ventilación/perfusión pulmonar redunda negativamente en el paso de anestésico a la sangre.

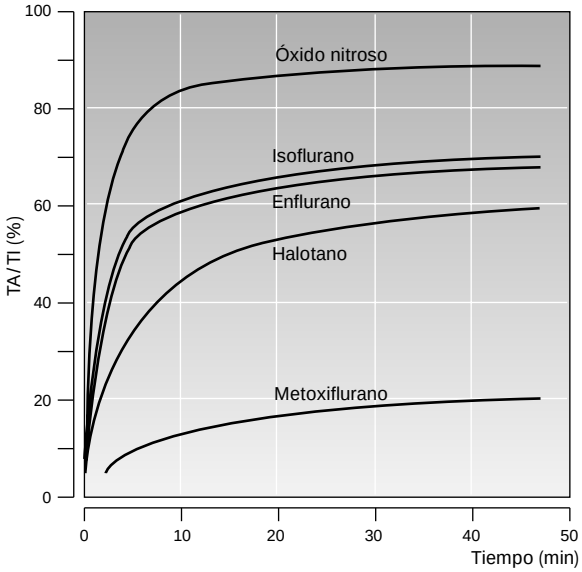


Fig. 28-3. Curso temporal de la tensión alcanzada (TA) por anestésicos inhalatorios en sangre arterial, en comparación con la tensión en el aire inspirado (TI).

Este paso se realiza por difusión y es proporcional a la diferencia de presión entre alvéolo y sangre, pero se halla condicionado por tres factores: *a)* la solubilidad del gas en sangre arterial, *b)* el flujo sanguíneo pulmonar y *c)* las presiones parciales en sangre arterial y venosa. El más importante es el primero: cuanto más soluble es un anestésico en sangre, mayor es la cantidad que admite para alcanzar una presión determinada; por consiguiente, mayor será el tiempo que se tarda en aumentar la presión parcial y equilibrarla con la del aire alveolar o la del aire inspirado. Esto significa que la inducción es más lenta con los anestésicos más solubles en sangre, lo que se representa por el índice *coeficiente de distribución sangre/aire* (fig. 28-3 y tabla 28-3). En cuanto al flujo sanguíneo pulmonar, cuanto mayor sea el flujo, menor será la saturación del anestésico en sangre y menor la presión alcanzada. Finalmente, a medida que se prolonga la anestesia, mayor es su concentración en sangre venosa y menor el gradiente aire-sangre; por eso, con el tiempo disminuye la velocidad de difusión.

El paso de los anestésicos desde la sangre hacia los tejidos está condicionado, a su vez, por: *a)* la solubilidad del gas en los tejidos o *coeficiente de distribución tejido/sangre,* que suele ser próximo a la unidad; *b)* el flujo de sangre tisular, de forma que cuanto mayor sea el flujo en un tejido, más rápidamente aumentará la tensión en él, y *c)* el gradiente de presión entre la sangre y el tejido, que será alta al principio y baja después.

Al cesar la inhalación de anestésico, desciende primero la tensión en sangre arterial y consecutivamente en los tejidos, con mayor rapidez cuanto mayor sea su flujo sanguíneo y menor la solubilidad del gas en sangre.

3. Principales propiedades farmacológicas

Como se aprecia en la tabla 28-3, la potencia anestésica valorada en MAC es paralela al coeficiente de distribución lípido/aire de cada anestésico, y la velocidad de inducción es inversamente proporcional al coeficiente

Tabla 28-3. Propiedades farmacológicas de los principales anestésicos inhalatorios, de interés en anestesia

	Óxido nitroso	Halotano	Enflurano (etrano)	Isoflurano (forano)	Metoxiflurano	Sevoflurano	Desflurano
MAC (%)	105	0,75	1,68	1,15	0,16	2,0	6,0
Coeficiente de distribución lípido/aire	1,4	244	98	99	970	47,2	19,0
Coeficiente de distribución sangre/aire	0,47	2,3	1,9	1,4	12	0,68	0,45
Facilidad de inducción	Buena	Buena	Buena	Buena	Difícil	Muy buena	Muy buena
Recuperación de anestesia	Rápida	Rápida	Rápida	Rápida	Lenta	Muy rápida	Muy rápida
Posibilidad de intubación	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se puede llegar a la IV etapa	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Analgesia	Buena	Escasa	Muy buena	Muy buena	Muy buena	Muy buena	Buena
Estimulación de secreciones	No	Escasa	No	Escasa	Escasa	Escasa	Sí, laringospasmo
Ventilación	Deprime	Deprime, taquipnea	Deprime	Deprime	Deprime	Deprime	Deprime
Hipotensión	Ligera	Frecuente, grave	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Contractilidad cardíaca	No	Deprime	Deprime	No	No	¿No?	No
Arritmias	Escasa	Sensibiliza a las catecolaminas	Escasa	No	Sensibiliza a las catecolaminas	No	No
Toxicidad tisular	No	Hepática	Hepática	No	Renal	No	No
Relajación abdominal	Escasa	Regular	Buena	Muy buena	Muy buena	Muy buena	Muy buena
Es inflamable	No	No	No	No	No	No	No

de distribución sangre/aire. El óxido nitroso es un gas cuya potencia anestésica es muy pequeña; de hecho, exigiría condiciones hiperbáricas para alcanzar 1 MAC, lo que significa que requiere concentraciones muy altas de gas inspirado a costa de reducir peligrosamente las concentraciones de O_2; la mayoría de los pacientes necesitan respirar el 80 % de óxido nitroso para perder la conciencia. Tiene, en cambio, la ventaja de producir una inducción y una recuperación rápida, ya que su solubilidad en sangre es muy pequeña, y su capacidad analgésica es buena. En la práctica, el óxido nitroso se reserva como agente coadyuvante, no superando su concentración el 70 % para evitar la hipoxia.

Las propiedades de los demás anestésicos de mayor importancia para la práctica actual de la anestesia se indican en la tabla 28-3. Todos ellos reducen de forma dosis-dependiente la presión arterial, siendo este efecto más intenso con halotano y enflurano. Ambos agentes deprimen además la contractilidad miocárdica. El halotano sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, por lo que eleva el riesgo de arritmias. Desde el punto de vista cardíaco, los más seguros son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano porque no deprimen la contractilidad cardíaca ni producen arritmias; sin embargo, el isoflurano puede desencadenar isquemia miocárdica en enfermos coronarios.

Todos los anestésicos inhalatorios deprimen la respiración de forma dosis-dependiente hasta la apnea. También deprimen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. De ellos, el más potente depresor respiratorio es el enflurano y el que menos deprime la respuesta a hipoxia e hipercapnia es el isoflurano.

El desflurano es un potente irritante de las vías aéreas: produce tos, intensas secreciones, laringospasmo y apnea, problemas que son más frecuentes en niños. Se desaconseja su uso como inductor de la anestesia, requiriéndose un agente intravenoso para facilitar el proceso de intubación.

Los anestésicos inhalatorios halogenados potencian la acción de los bloqueantes neuromusculares y tienen propiedades relajantes musculares por sí mismos. El isoflurano y el enflurano potencian el bloqueo neuromuscular con mayor intensidad que el halotano y el sevoflurano. Los agentes halogenados producen relajación del útero grávido, lo que favorece el sangrado después del parto o en las operaciones de cesárea. El óxido nitroso no produce relajación miometrial.

4. Características farmacocinéticas

El proceso de inhalación y llegada del anestésico al cerebro está expuesto en III, 2. El 60-80 % del halotano se elimina por pulmón en las primeras 24 horas; el 15 % sufre metabolización hepática en el retículo endoplásmico, a través del sistema de oxidasas mixtas que utilizan el citocromo P-450, con formación de ácido tricloroacético y liberación de bromuros y cloruros. El metabolismo del halotano adquiere cierta importancia porque se ha invocado algún metabolito producido en situaciones de relativa hipoxia como posible responsable de la toxicidad hepática. El enflurano se metaboliza en el 2-5 %, formándose ácido difluorometoxidifluoroacético e iones fluoruro, y el isoflurano en sólo el 0,2 %, por lo que su posible toxicidad tisular es mínima.

El desflurano es una molécula aún más estable y sólo el 0,02 % sufre metabolización. Por el contrario, el 3 % del sevoflurano se transforma en hexofluoroisopropanol. Esta inestabilidad es el principal inconveniente del sevoflurano que, por lo demás, se aproxima bastante al anestésico ideal.

5. Reacciones adversas

Aparte las modificaciones provocadas por los fármacos en el curso de la anestesia (hipotensión, depresión respiratoria, etc.), algunos anestésicos presentan ciertos cuadros tóxicos característicos.

5.1. Óxido nitroso

Oxida de forma irreversible la vitamina B_{12}, inactivándola para ciertas reacciones bioquímicas. La vitamina B_{12} es cofactor imprescindible de la metionina-sintetasa para la síntesis de metionina, y la inhibición de dicha reacción por el óxido nitroso puede desencadenar anemia megaloblástica y leucopenia (v. cap. 58). La exposición crónica a este agente puede producir degeneración subaguda de la médula espinal y neuropatía similares a las de la anemia perniciosa.

5.2. Enflurano, isoflurano y desflurano

El enflurano reduce el umbral convulsivante y puede desencadenar crisis convulsivas durante la inducción y la recuperación de la anestesia, incluso en pacientes no predispuestos. Este efecto es controlable con la medicación preanestésica y fármacos coadyuvantes.

El isoflurano altera los mecanismos reguladores de la infusión miocárdica, pudiendo desencadenar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta o silente. El isoflurano y el desflurano carecen de acción hepatotóxica, nefrotóxica, carcinógena y teratógena. Se han descrito algunos casos de hepatitis y de lesión renal con enflurano, aunque el riesgo es muy escaso (v. 5.3 y 5.4).

5.3. Halotano

Puede originar lesión hepática cuya gravedad varía desde un ligero aumento de las enzimas hepáticas en sangre hasta una necrosis hepática fulminante. La incidencia de necrosis hepática masiva tras la administración de halotano es de 1: 35.000, aumentando en los pacientes con exposición previa a halotano, y más si en tal caso hubo al-

guna reacción (fiebre de origen no determinado, ictericia postoperatoria, etc.). El riesgo es superior en la mujer, si es obesa y mayor de 40 años.

Se trata de una reacción de susceptibilidad individual cuya patogenia aún es desconocida. Una posibilidad es que, en condiciones de hipoxia, la metabolización del halotano pueda seguir una vía reductiva con formación de productos intermedios electrófilos inestables, altamente reactivos, que se unan covalentemente con macromoléculas hepáticas, originando lesión tisular directa. Hoy en día se considera más probable la participación de mecanismos inmunológicos. Se propone que, como producto del metabolismo oxidativo del halotano, se forme un hapteno que unido covalentemente a proteínas hepáticas produzca compuestos inductores de la formación de anticuerpos.

5.4. Metoxiflurano

Algunas veces, los anestésicos fluorados pueden ocasionar una nefropatía directa, debido a la liberación de fluoruro inorgánico en su metabolismo. La incidencia de nefropatía es particularmente importante tras la exposición a metoxifluorano, por lo que este agente ha dejado de utilizarse en la anestesia clínica. En condiciones normales, el halotano no es desfluorado por lo que no resulta nefrotóxico. El isoflurano y el enflurano originan niveles de flúor inferiores al umbral de nefrotoxicidad.

5.5. Sevoflurano

La molécula de sevoflurano es menos estable que la de otros anestésicos y, por ello, a la hora de establecer su toxicidad hay que considerar posibles productos de degradación y metabolismo. A pesar de que origina niveles de fluoruro inorgánico significativamente elevados, no se ha podido demostrar que se asocien con lesión renal. La rápida eliminación pulmonar del sevoflurano condiciona una drástica reducción de los niveles del anestésico susceptibles de metabolismo hepático. En consecuencia, los niveles de fluoruro inorgánico disminuyen rápidamente una vez interrumpida la anestesia. El hecho de que la desfluoración de la molécula tenga lugar a nivel hepático y no a nivel renal también podría justificar esta carencia de nefrotoxicidad. Tampoco se han descrito casos de toxicidad hepática.

5.6. Toxicidad crónica de los anestésicos generales

Afecta fundamentalmente a los profesionales que trabajan en los quirófanos de hospitales, cobrando especial relevancia los riesgos mutágenos, carcinógenos y teratógenos.

A pesar de los resultados positivos obtenidos en el animal de experimentación, hasta el momento no ha podido demostrarse la existencia de mutagénesis tras la exposición a cualquiera de los anestésicos inhalatorios. Tampoco existe riesgo carcinógeno ni en el animal de experimentación ni en el personal de quirófano. Sin embargo, la incidencia de aborto espontáneo es significativamente superior en las mujeres expuestas en forma crónica a los agentes inhalatorios y lo mismo sucede con el riesgo de malformaciones congénitas en los hijos de las mujeres anestesistas.

5.7. Hipertermia maligna

Es una complicación muy grave caracterizada por un estado hipermetabólico del músculo esquelético, que se presenta durante la anestesia general o en el postoperatorio inmediato. Los agentes desencadenantes más frecuentes son cualquiera de los **anestésicos inhalatorios** y los paralizantes musculares, de los cuales el más peligroso es el **suxametonio** y, en menor grado, la **tubocurarina** y la **n-alilnortoxiferina.** En cambio, no la desencadenan los barbitúricos, los opioides ni el paralizante pancuronio. Los anestésicos locales de tipo **amida** (y no los de tipo éster), los análogos de la **quinidina** y las sales de **calcio** pueden agravar el cuadro.

La reacción es de carácter farmacogenético, que se transmite de modo aún no bien precisado. Se ha considerado que su patrón es autosómico dominante, pero parece depender más de la presencia de dos genes o bien de un *locus* para un solo gen, pero con tres alelos. La incidencia general es 1:15.000 anestesias en niños y 1:50.000-100.000 en adultos.

Se manifiesta en forma de taquicardia aparentemente injustificada, arritmias, exantema cutáneo, cianosis, sudoración, inestabilidad de la presión arterial, elevación de la temperatura corporal que puede llegar a 43 °C, rigidez muscular en extensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, mioglobinuria y elevación de la creatín-fosfocinasa sérica.

Aunque la alteración puede ser pluriorgánica, el órgano más afectado es el músculo esquelético, en el que se desencadena un fallo en el almacenamiento y movimiento del calcio. No se ha precisado todavía la naturaleza de la lesión primaria en las estructuras subcelulares, pero se aprecia una acumulación exagerada de calcio mioplásmico que eleva muchísimo el metabolismo aerobio y anaerobio, aumenta la producción de calor y de lactato y provoca intensa contractura muscular.

El tratamiento fundamental, aparte las medidas sintomáticas, es la administración de **dantroleno,** cuyas acciones se describen en el capítulo 30. Actúa directamente en el propio músculo, por lo que debe ser administrado cuando todavía es adecuada la infusión muscular. Su acción es tanto supresora como preventiva. La dosis eficaz es de 1-2 mg/kg IV, que puede repetirse cada 5-10 min hasta una dosis total de 10 mg/kg. Conviene mantener la medicación durante 12-24 horas después del episodio agudo y reinstaurarla si se aprecian signos de aumento del metabolismo o acidosis. En caso de sospecha, existen algunas pruebas diagnósticas de susceptibilidad, entre las que destaca, por su mayor, aunque no absoluta fiabilidad, la respuesta *in vitro* de una biopsia de músculo a la acción contráctil de cafeína y halotano. Si la biopsia muscular desarrolla contractura con dichos agentes, el paciente puede ser diagnosticado como susceptible. Las dosis profilácticas de dantroleno son, por vía oral, 4-7 mg/kg/día en varias tomas, durante las 24 horas preoperatorias.

BIBLIOGRAFÍA

Akeson M, Deamer DW. Anesthetics and membranes: A critical review. En: *Drugs and Anesthetic effects on membrane structure and function.* Nueva York: Wiley-Liss, 1991.

Anónimo. Sevoflurane and desflurane: comparison with older inhalational anaesthetics. *Drugs Ther Perspect* 1996; 7: 1-5.

Bailey PL, Stanley TH. Pharmacology of narcotic intravenous anesthetics. En: Miller RD, ed. *Anesthesia.* Londres: Churchill Livingstone, 1990.

Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50: 513-559.

Couture LJ, Edmonds IL. Monitoring responsiveness during anesthesia. En: Jones G, ed. *Bailliere's clinical anaesthesiology: depth of anaesthesia.* Londres: WB Saunders, 1989.

Davis OJ, Cook DR. Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anesthetics agents. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 18-35.

Egan TD. Remifentonil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94.

Forman SA, Miller KW. Molecular site of anesthetic action in postsynaptic nicotinic membranes. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 447-452.

Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367-614.

Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995; 50: 636-657.

Gronert GA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53: 395-423.

Hug CC. Does opioid «anesthesia» exist? *Anesthesiology* 1990; 73: 1-4.

Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 1995; 50: 742-767.

Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 75-292.

Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.

Weis KH, Engelhardt W. Is halothane obsolete? Two standards of judgement. *Anaesthesia* 1989; 44: 97-100.

29

Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos

J. A. Armijo

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Epilepsias

La *epilepsia* es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La *crisis epiléptica* es una descarga paroxística, hipersincrónica, excesiva e incontrolada de gran número de neuronas. La descarga se inicia en las epilepsias parciales en un foco o grupo de neuronas de características anómalas y en las generalizadas de forma dispersa. Esta descarga se propaga después a estructuras normales vecinas cuyo reclutamiento sincronizado produce las manifestaciones EEG intercríticas. Las manifestaciones EEG críticas y las manifestaciones clínicas requieren la propagación de la descarga a áreas intracerebrales más lejanas.

El sustrato biológico de la epilepsia puede ser localizado o generalizado y afectar las neuronas o su entorno (vasos y glia). Se han descrito alteraciones electrofisiológicas (cambios paroxísticos de despolarización), morfológicas (anatómicas, histológicas o ultraestructurales), neuroquímicas (neurotransmisores y receptores), iónicas (alteraciones de la concentración de sodio y potasio, de la actividad de la bomba sodio/potasio o de la concentración de amonio), metabólicas y endocrinológicas.

Se considera que un paciente es epiléptico cuando ha presentado dos o más crisis epilépticas separadas entre sí más de 24 horas y con epilepsia activa cuando ha presentado una o más crisis en los últimos 5 años. Las epilepsias son un conjunto de entidades nosológicas heterogéneas, secundarias en su mayor parte a alteraciones cerebrovasculares (11 %), traumatismos craneoencefálicos (4 %), alteraciones del desarrollo (5 %), tumores (4 %), infecciones y enfermedades degenerativas del SNC (3 %) y otras causas, incluyendo las genéticas (5 %), desconociéndose la causa en el 68 %. En el 30 % de los pacientes, la epilepsia se autolimita; otro 30 % responde bien al tratamiento en monoterapia y puede suprimirse éste tras 2 a 5 años sin crisis; otro 20 % responde al tratamiento, pero puede precisar politerapia y tiene tendencia a recidivar cuando se suspende la medicación; en el 20 % restante no es posible suprimir las crisis o se consigue a costa de efectos secundarios inaceptables. Los *síndromes epilépticos* se caracterizan por un conjunto de signos y síntomas que incluyen el tipo de crisis, la etiología, la localización anatómica, los factores desencadenantes, la edad de comienzo, la gravedad, la cronicidad, su carácter diurno o nocturno, y algunas veces su pronóstico, pero que no tienen necesariamente una etiología común.

El tipo de crisis y la relevancia de los elementos que intervienen en su génesis y propagación es también diversa. Cada tipo de crisis se caracteriza por unas manifestaciones clínicas sobre el estado de la conciencia, la actividad motórica o la actividad sensorial y un patrón EEG. En la tabla 29-1 se resumen la clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

2. Bases fisiopatológicas de la epilepsia

La descarga paroxística de un foco epiléptico es consecuencia de un fracaso en el equilibrio entre mecanismos de carácter excitador e inhibidor. Aunque las bases fisiopatológicas de la epilepsia humana no son todavía conocidas y la mayor parte de los datos se han obtenido en modelos experimentales de crisis parciales, parece que

Tabla 29-1. Clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas

Por síndrome epiléptico	Por tipo de crisis epiléptica
1. Relacionados con la localización: focales, locales o parciales	1. Parciales
Idiopáticas	Simples
Secundarias	Complejas
	Secundariamente generalizadas
2. De carácter generalizado	2. Generalizadas
Idiopáticas	Ausencias típicas y atípicas
Secundarias	Mioclónicas
3. De carácter indeterminado en cuanto a focales o generalizadas	Clónicas
	Tónicas
	Tonicoclónicas
	Atónicas
4. Síndromes especiales	Espasmos infantiles

en el inicio y la propagación de la descarga paroxística intervienen: *a)* la capacidad de un grupo de neuronas para generar la descarga; *b)* la capacidad del sistema excitador glutamatérgico, en especial de los receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA), para amplificar la señal, generándola y propagándola, y *c)* la capacidad del sistema inhibidor GABAérgico para regular la activación de los receptores NMDA, impedir la génesis de la descarga y controlar su propagación intracerebral.

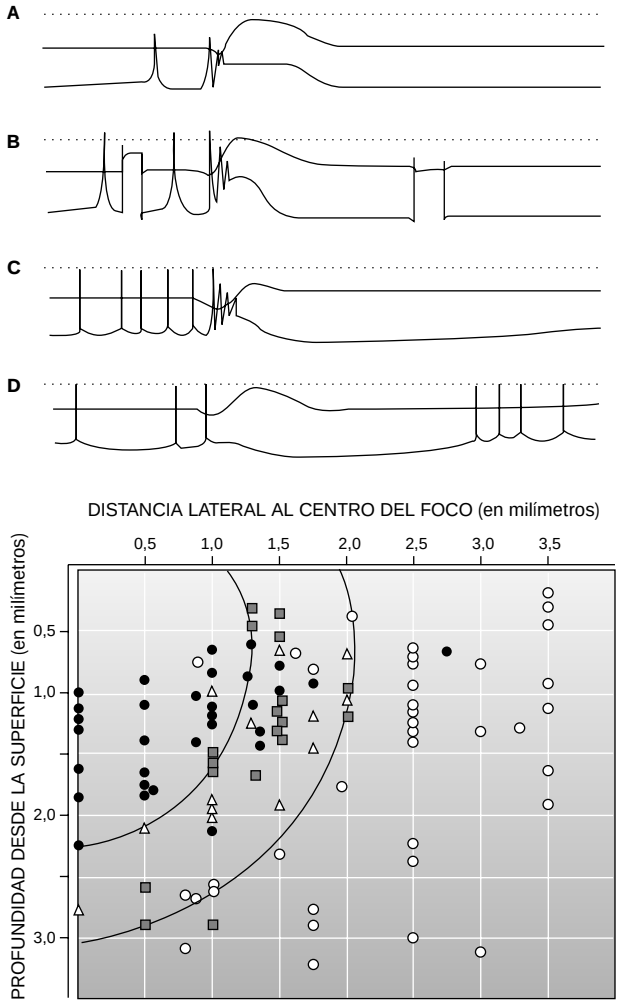


Fig. 29-1. Tipos de actividad intracelular observados durante una punta del EEG intercrítica a un número creciente de milímetros, lateralmente y en profundidad, de un foco provocado por penicilina. A) Círculos negros; B) cuadrados negros; C) triángulos blancos, y D) círculos blancos. El trazado superior es el corticograma y el inferior, el registro intracelular. La marca de tiempo en B son 10 mseg y la de voltaje 50 mV. En A, B y C se observan las descargas de frecuencia rápida, en A, B y C, de mayor a menor, la despolarización mantenida, y en B, C y D, de menor a mayor, la hiperpolarización postetánica. A mayor distancia del foco, menor componente despolarizante y mayor componente hiperpolarizante.

a) Inicio de la actividad epiléptica. Las crisis suelen originarse a partir de los cambios paroxísticos de despolarización (PDS) que se observan en el foco epiléptico (fig. 29-1). Estos cambios se inician con una despolarización de la neurona que responde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización mantenida y seguidos por una hiperpolarización de la neurona. El inicio de la descarga se atribuye a la activación de receptores glutamatérgicos para el ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazol-propiónico (AMPA), que permite una rápida entrada de sodio; la prolongación de la descarga y la despolarización mantenida se atribuyen a la estimulación de receptores glutamatérgicos NMDA que provocan, además de una entrada rápida de sodio, una lenta entrada de calcio; la hiperpolarización que le sigue al parecer se debe a una salida activa de potasio, que se atribuye a una reacción inhibidora GABAérgica que, en condiciones normales, limita la extensión de la descarga.

En la epilepsia focal, estos PDS se originan por una alteración de las neuronas o de su entorno que consigue que un grupo de neuronas presenten cambios paroxísticos sincronizados. Las características del PDS dependen de la proximidad al foco: cerca predomina la despolarización mantenida y lejos la hiperpolarización (fig. 29-1). Habitualmente, la estimulación de una neurona produce una respuesta inicial que se amortigua hasta desaparecer, pero hay algunas neuronas, como las células piramidales de CA3 del hipocampo o de las capas IV y V del neocórtex que tienen capacidad de responder con una descarga de frecuencia rápida más allá de lo que dura el estímulo (fig. 29-2). En la epilepsia generalizada, es probable que las células piramidales de las capas IV y V del neocórtex y de CA3 del hipocampo actúen como marcapasos y generen PDS si existen anomalías que hagan predominar el sistema excitador glutamatérgico sobre el inhibidor GABAérgico. Asimismo, la repetición de un estímulo subumbral en algunas estructuras, como la amígdala, puede originar una activación propagada o *kindling* que se considera un modelo de epilepsia parcial compleja. También se ha descrito la formación de focos secundarios y de focos en espejo a partir de un foco primario, que pueden persistir aunque se estirpe el foco primario.

b) Sincronización de la descarga. La descarga paroxística de un foco epiléptico es frecuente que se autolimite y no llegue a propagarse. Para que se propague, debe haber una sincronización de la descarga, es decir, un reclutamiento de neuronas normales vecinas que descarguen simultáneamente. Esta sincronización, que origina las manifestaciones EEG intercríticas, requiere una excitación y/o una desinhibición anómalas dentro del neocórtex o del hipocampo.

En el *neocórtex,* la descarga puede iniciarse en las células piramidales de las capas IV y V por su mayor riqueza en receptores NMDA y su menor inhibición GABAérgica. Esta señal se amplifica por excitación de otras células piramidales, de interneuronas glutamatérgicas excitadoras y de interneuronas GABAérgicas que al inhibir a otras neuronas inhibidoras GABAérgicas provocan excitación por desinhibición. Habitualmente, la descarga de las capas IV y V se propaga a la capa II donde suele frenarse por la fuerte acción inhibidora de las numerosas interneuronas GABAérgicas de esta capa. En circunstancias patológicas, el aumento en la activación de receptores NMDA y la disminución del número de interneuronas o de terminaciones GABAérgicas que se observan en las epilepsias focales, o una disminución general del tono GABAérgico, permiten una amplificación excesiva de la descarga que rebasará el freno de la capa II.

En el *hipocampo,* la descarga suele iniciarse en las capas IV y V de la corteza entorrinal por su riqueza en receptores NMDA y su pobre inhibición GABAérgica. Esta descarga se proyecta a la capa II, en la que la mayor inhibición GABAérgica suele frenar la propagación de la descarga. Las descargas que pasan este filtro llegan a través del tracto perforante a las células granulares del giro dentado cuya pobreza en receptores NMDA y riqueza en inhibición GABAérgica actúa como segundo freno. En circunstancias patológicas, el predominio de la transmisión NMDA sobre la no-NMDA en las capas IV y V, y la disminución de la inhibición GABAérgica de la capa II y del giro dentado producen una amplificación anómala de la descarga que superará el freno del giro dentado, propagándose a CA3 por proyecciones directas o por proyección de las células granulares a través de las fibras musgosas. La des-

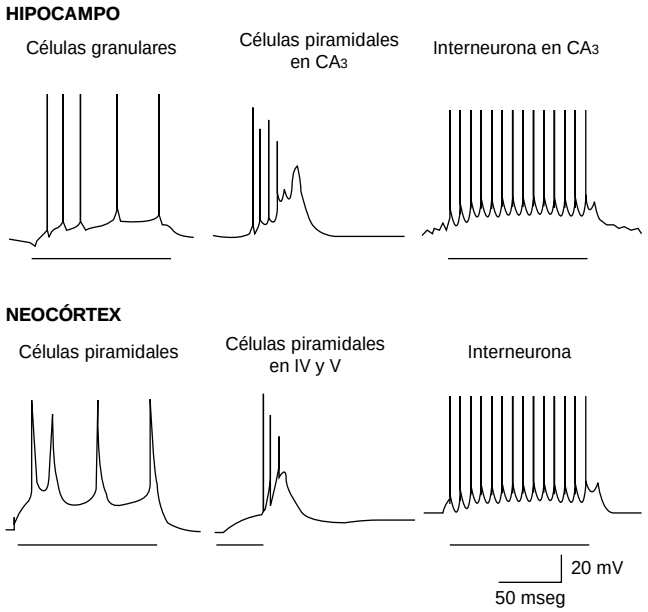


Fig. 29-2. Diferencias en los potenciales de acción provocados por una corriente supraumbral en neuronas del hipocampo y del neocórtex. En la mayor parte de las neuronas se producen potenciales de baja frecuencia que se enlentecen hasta desaparecer; algunas neuronas, como las células piramidales de CS3 y CA2 del hipocampo y de las capas IV y V del neocórtex, responden con una descarga de frecuencia rápida que dura más que el estímulo; las interneuronas inhibidoras GABAérgicas responden con potenciales de frecuencia rápida, sin adaptación, mientras dura el estímulo.

carga puede originarse también por actividad marcapasos de las células piramidales de CA3 debida a un aumento de la excitabilidad, como la descrita tras la muerte neuronal en CA3 provocada por el ácido kaínico o las propias crisis. En ambos casos, la propagación de la descarga a CA2 y CA1 del hipocampo puede iniciar la descarga epiléptica. La diferencia es que, las descargas iniciadas en IV y V responden bien a los antiepilépticos clásicos, mientras que las iniciadas en CA3 son resistentes.

Asimismo, el tono inhibidor depende de numerosas influencias moduladoras presinápticas y postsinápticas. Presinápticamente, el GABA (autorreceptores), la adenosina, el neuropéptido Y, la dinorfina A y la adrenalina, cuando actúa sobre las proteínas G, disminuyen la permeabilidad al calcio y reducen la liberación de neurotransmisores. Postsinápticamente, el GABA (receptores de tipo B), la noradrenalina (receptores α_2) y los péptidos opioides (receptores μ) aumentan la permeabilidad al potasio hiperpolarizando la membrana.

c) Propagación de la descarga. El tercer requisito para la aparición de una crisis es la propagación de la descarga a otras estructuras del SNC cuya activación provoca las manifestaciones EEG críticas y las manifestaciones clínicas. En las crisis focales, el impulso iniciado en el neocórtex se propaga a otras áreas corticales de éste y del otro hemisferio, a los núcleos subcorticales (tálamo y ganglios basales), al bulbo y a la médula. En las crisis hipocámpicas, la descarga se propaga a subtálamo, tálamo y ganglios basales. El inicio y propagación de las crisis generalizadas primarias es menos conocido: en la hipótesis centroencefálica se generan en el tronco de encéfalo y en la hipótesis corticorreticular, en la corteza, pero en ambos casos parece que el tálamo desempeña un importante papel. Las ausencias generalizadas pueden entenderse como una epilepsia corticorreticular en la que se produce una alternancia de excitación talamocortical y de inhibición por activación de interneuronas GABAérgicas que genera la característica punta-onda y provoca la pérdida de conciencia.

En la propagación intracerebral de la descarga intervienen circuitos excitadores y desinhibidores que refuerzan el estímulo inicial. La descarga procedente del neocórtex se proyecta al cuerpo estriado y al tálamo a través de vías glutamatérgicas que activan receptores NMDA y no-NMDA; la riqueza de inhibición GABAérgica en ambas estructuras frena, habitualmente, este estímulo cortical. Sin embargo, en circunstancias patológicas en las que haya una disminución del tono GABAérgico o un predominio de la transmisión NMDA sobre la no-NMDA, se produce un refuerzo del estímulo inicial a través de una vía estriatocortical y una vía talamocortical (igualmente glutamatérgicas) que activan receptores no-NMDA en la corteza. En cuanto a los circuitos desinhibidores, el cuerpo estriado activa al tálamo mediante una doble inhibición GABAérgica; la sustancia negra facilita la generalización de las descargas paroxísticas de cualquier origen por inhibición de la vía que partiendo del colículo superior inhibe el neocórtex. Las aferencias GABAérgicas que llegan a la sustancia negra inhiben esta influencia activadora, por lo que la lesión o la inhibición de la sustancia negra con fármacos GABAérgicos, impide esta generalización de las descargas.

3. Mecanismos generales de acción de los antiepilépticos

Los antiepilépticos producen gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hace difícil saber con seguridad cuál es el responsable de su acción antiepiléptica. El hecho de que haya pruebas de deficiencia GABAérgica y de exceso glutamatérgico como sustratos de algunas epilepsias sugiere la posibilidad de corregir de forma específica la anomalía que causa la epilepsia. Sin embargo, la acción de los antiepilépticos es en general más inespecífica: su efecto estabilizador de la membrana y modificador del tono neurotransmisor ejerce un efecto protector independientemente de la causa específica, y muchas veces desconocida, que provoca las crisis. De hecho, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales vecinas. Aunque no se tiene la seguridad de que sean los únicos ni los más importantes, los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas que al parecer tienen mayor influencia sobre la génesis y la propagación de las crisis son: la inhibición de los canales de sodio, la facilitación de la inhibición GABAérgica, la inhibición de la excitación glutamatérgica y la inhibición de los canales T de calcio talámicos (tabla 29-2).

a) Inhibición de los canales de sodio. Los fármacos como la fenitoína o la carbamazepina que actúan por este mecanismo se fijan a la forma inactiva del canal de sodio dependiente de voltaje (v. cap. 3), lo que requiere que se active previamente el canal; cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su sitio de acción y lo bloquee; por lo tanto, se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. Este bloqueo dependiente de voltaje es también dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el

Tabla 29-2. Espectro de los antiepilépticos

	Clásicos						Nuevos			
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	FBM	GBP	LTG	VGB
1. Tipo de crisis										
Generalizadas										
Ausencias	±	•	+	•	•	+	±	•	+	•
Atónicas	±	•	•	•	•	±	+	•	+	•
Mioclónicas	±	•	±	±	•	+	+	•	+	±
Espasmos infantiles	±	•	•	•	•	+	•	•	•	+
Tónico-clónicas	±	+	•	+	+	+	+?	+?	+?	+?
Parciales	±	+	•	+	+	+	+	+	+	+
2. Tipo de epilepsia										
Generalizada										
Idiopática										
Ausencias	±	•	+	•	•	+	•	•	+?	•
Mioclónica	±	•	±	•	•	+	•	•	+?	•
Tónico-clónica	±	+	•	+	+	+	•	•	+?	•
Secundaria										
Síndrome de Lennox	±	•	•	•	•	+	+	•	+?	•
Síndrome de West	±	•	•	•	•	+	•	•	•	+
Mioclonía progresiva	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Parcial										
Simple y compleja	±	+	•	+	+	+	+	+	+	+
Secundaria generalizada	±	+	•	+	+	+	+	+	+	+
3. Mecanismo de acción										
Inhibición de los canales de sodio	±	+	•	±	+	+	±	+?	+	•
Facilitación GABAérgica	+	•	•	+	•	+	±	?	•	+
Inhibición glutamatérgica	•	•	•	•	•	•	+	•	+	•
Inhibición de los canales T de calcio	•	•	+	•	•	+	?	•	•	•

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; VGB: vigabatrina; VPA: valproato sódico; +: eficacia demostrada; ±: eficacia dudosa; +?: eficacia no demostrada o variable dependiendo del tipo de epilepsia. Las benzodiazepinas pueden tener una eficacia inicial mayor, pero suele desarrollarse tolerancia.

que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia. Por ello, afectan poco las neuronas del neocórtex o del hipocampo que no tienen descargas de frecuencia rápida en respuesta a la despolarización (fig. 29-2). De esta forma se consigue un efecto selectivo, ya que impiden la propagación de una descarga epiléptica sin afectar la función normal de las neuronas. La fijación de la fenitoína y la carbamazepina al canal de sodio se produce a concentraciones terapéuticas y en el mismo lugar que la batracotoxina (sitio BTX-B). El fenobarbital, la primidona y el clonazepam actúan sobre el mismo sitio, pero a concentraciones más altas, compatibles con las que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal epiléptico. El ácido valproico bloquea las descargas de frecuencia rápida a concentraciones terapéuticas, pero no parece que se fije al mismo lugar que los anteriores.

b) Potenciación de la inhibición GABAérgica. Puede conseguirse aumentando la síntesis, facilitando la liberación y la acción sobre el receptor, e inhibiendo la recaptación y la degradación. Puesto que el GABA no atraviesa la BHE, se han buscado fármacos como la progabida que atraviesen la BHE y pasen a GABA dentro del SNC; otra forma de aumentar la síntesis es administrar piridoxina o estimular la glutamildescarboxilasa (p. ej., con valproato). Las benzodiazepinas facilitan la unión del GABA al receptor $GABA_A$ y aumentan la frecuencia con que se abre el canal de cloro (v. cap. 26), mientras que el fenobarbital actúa directamente sobre el canal de cloro prolongando el tiempo que permanece abierto. El estiripentol y la tiagabina inhiben la recaptación de GABA por la terminación nerviosa y la glia. La vigabatrina inhibe la GABA-transaminasa que cataboliza el GABA a succinilsemialdehído en la terminación nerviosa y en la glia. En algunos casos, el aumento del tono GABAérgico puede producir efectos proconvulsivos por predominio de la acción desinhibidora sobre la inhibidora.

c) Inhibición de la excitación glutamatérgica. Puede conseguirse reduciendo la liberación de ácido glutámico y antagonizando su efecto sobre el receptor NMDA. Las benzodiazepinas, la lamotrigina y la fenitoína reducen la liberación de ácido glutámico, pero no está claro en qué cantidad contribuye este efecto a su acción anticonvulsiva. El ácido glutámico actúa sobre diversos tipos de receptores cuya naturaleza y funciones han sido descritas

en los capítulos 3 y 24. El receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y sólo se activa si existe despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no sólo de sodio sino también de calcio; por ello se lo considera un receptor «amplificador» que reexcita neuronas que ya habían sido despolarizadas y su antagonismo suele producir efectos anticonvulsivos; los fármacos más potentes son los antagonistas competitivos, como el CGP-39551 y el CGP-37849, y los que actúan directamente sobre el canal, como el ADCI o la remacemida; además, el receptor NMDA tiene varios sitios que modulan la acción del ácido glutámico, como el sitio fenciclidina que es inhibido por la dizocilpina y el sitio glicina (equivalente al sitio benzodiazepínico GABAérgico) que es inhibido por el felbamato.

d) Inhibición de los canales de calcio. La entrada de calcio en la terminación facilita la liberación de neurotransmisores y da lugar a la despolarización mantenida que se observa en los cambios paroxísticos de despolarización de las células que actúan como marcapasos. Como se describe en el capítulo 37, no hay menos de 5 canales de calcio que se diferencian en sus características bioeléctricas. La inhibición de los canales L y N a nivel presináptico con concentraciones supraterapéuticas de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores; por un mecanismo similar actúan los antagonistas del calcio, como la flunarizina. Los canales T intervienen en la actividad marcapasos de las neuronas talámicas relacionadas con los ritmos de 3 ciclos por segundo que se observan en el EEG de los pacientes con ausencias; estos canales son inhibidos por el valproato y la etosuximida, lo que puede explicar su efecto antiausencias.

e) Relación mecanismo-actividad. La mayor parte de los antiepilépticos clásicos, como fenitoína, carbamazepina, etosuximida o valproato, se descubrieron de forma empírica por su eficacia frente a modelos experimentales de convulsiones: los fármacos que protegen frente a las convulsiones provocadas por un electroshock de intensidad máxima eran eficaces frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, mientras que los que protegían frente a las convulsiones provocadas por pentilentetrazol eran eficaces frente a ausencias y mioclonías. La búsqueda de nuevos antiepilépticos se ha centrado en aumentar el tono GABAérgico y reducir el tono glutamatérgico. El problema es que no siempre hay una correspondencia entre los efectos sobre los modelos experimentales de convulsiones y la eficacia clínica. En la epilepsia humana, la inhibición del canal de sodio se corresponde con una buena eficacia frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, y la inhibición del canal T de calcio con la eficacia frente a ausencias. La correspondencia entre facilitación GABAérgica o inhibición glutamatérgica y eficacia es menos clara; de hecho, el espectro de algunos fármacos GABAérgicos, como vigabatrina y tiagabina, es parecido al de los fármacos inhibidores de los canales de sodio, como fenitoína y carbamazepina. El amplio espectro de algunos fármacos GABAérgicos (como valproato y benzodiazepinas) y antiglutamatérgicos (como lamotrigina y felbamato) puede explicarse porque actúan por múltiples mecanismos (tabla 29-2).

II. ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS

Los antiepilépticos pueden clasificarse en:

a) Antiepilépticos clásicos de primera generación: **fenobarbital, fenitoína, etosuximida** y **primidona.**

b) Antiepilépticos clásicos de segunda generación: **carbamazepina, valproato** y **benzodiazepinas.**

c) Nuevos antiepilépticos: **felbamato, gabapentina, lamotrigina** y **vigabatrina.**

d) Otros antiepilépticos: **acetazolamida, ACTH** y **corticoides, estiripentol, eterobarbo, fosfenitoína, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, remacemida** y **zonisamida.**

Los antiepilépticos de segunda generación, como la carbamazepina y el valproato, han ido sustituyendo a los de primera ya que tienen una eficacia similar, mejor tolerabilidad y mejor perfil farmacocinético. En cuanto a las benzodiazepinas, su uso crónico está limitado por sus efectos secundarios y por el desarrollo de tolerancia. Los antiepilépticos nuevos o de tercera generación se caracterizan por una buena tolerabilidad (aunque algunos dan lugar a reacciones idiosincrásicas indeseables) y porque tienen menos interacciones entre sí y con otros fármacos que los de primera generación, y algunos de ellos son eficaces frente a epilepsias resistentes a los clásicos. Se utilizan principalmente como fármacos coadyuvantes en casos resistentes, pero su papel como primera opción de tratamiento no se ha establecido todavía.

1. Carbamazepina

Es un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina (fig. 29-3).

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La carbamazepina se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Es eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, pero no frente a ausencias típicas, mioclonías y convulsiones febriles. En algunos pacientes puede empeorar las ausencias y las mioclonías. Tanto la carbamazepina como su metabolito activo, la 10,11-epoxi-carbamazepina inhiben la entrada de sodio bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Es más eficaz frente a las

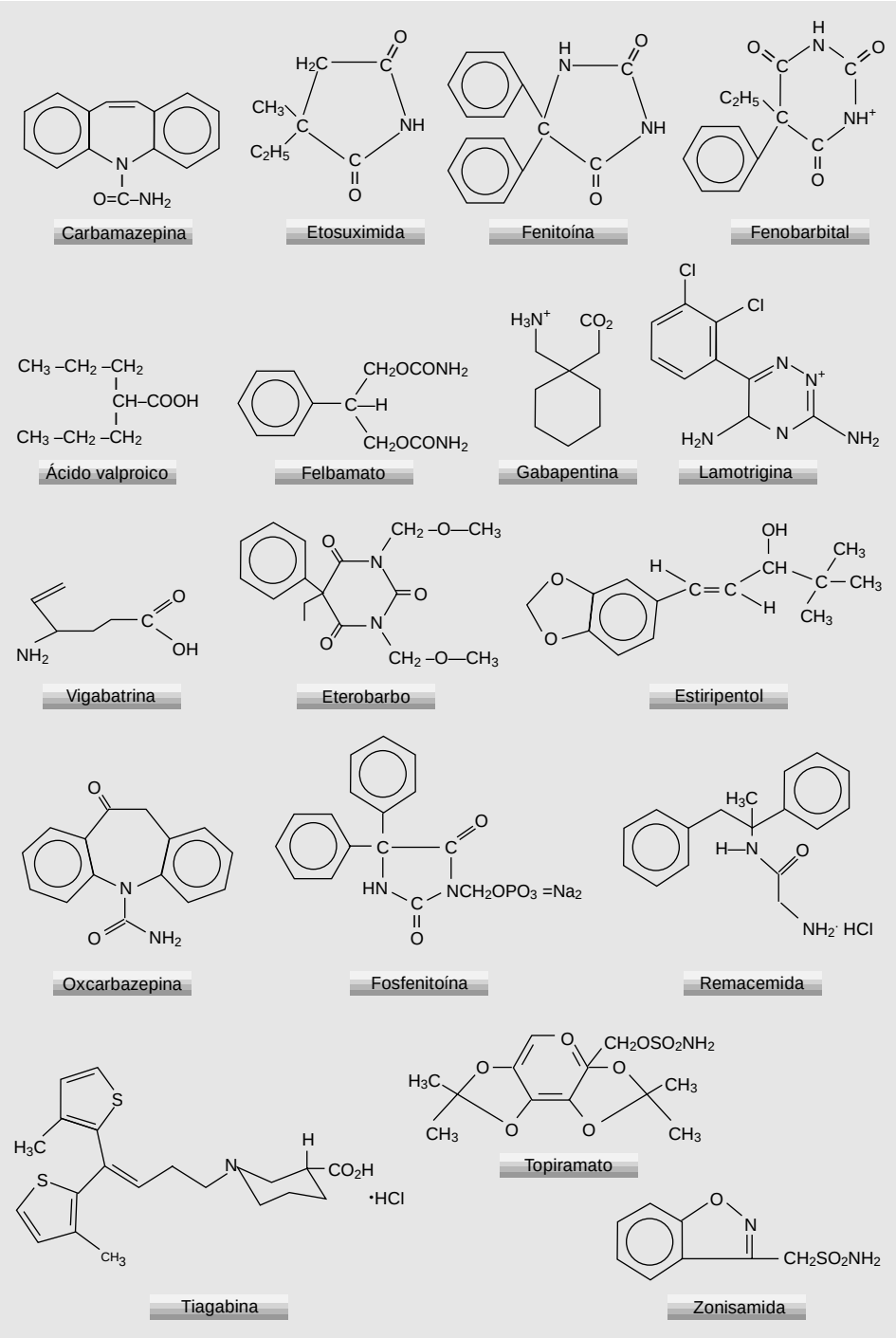


Fig. 29-3. Fórmulas químicas de los principales antiepilépticos.

convulsiones que se inician en el sistema límbico que en la corteza. Afecta más las neuronas normales que propagan la descarga que las del foco epiléptico y, a su vez, inhibe las descargas paroxísticas más que la transmisión fisiológica, por lo que no interfiere con las funciones cognitivas ni tiene acción sedante. A dosis altas es posible que su acción presináptica reduzca la entrada de calcio e inhiba la liberación de neurotransmisores.

1.2. Características farmacocinéticas

Su absorción oral es lenta e incompleta (tabla 29-3), especialmente a dosis altas, por lo que debe aumentarse el número de tomas o utilizar preparados de liberación sostenida para reducir la fluctuación de los niveles séricos. Se une el 75 % a la albúmina; su concentración cerebral es similar a la plasmática, más baja en el cordón

Tabla 29-3. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos

	CBZ	CZP	ESM	PB	PHT	PRM	VPA	FBM	GBP	LTG	VGB
1. Absorción											
f (%)	80	85	100	90	> 95	85	> 95	> 90	35-60	98	60-80
$t_{máx}$ (horas)	2-8	1-3	1-4	1-6	3-12	2-6	1-4	1-4	2-3	1-3	1-2
2. Distribución											
V_d (l/kg)	0,8-1,4	1,5-4,4	0,7	0,6-1	0,8-1	0,6-1	0,1-0,3	0,8	0,7-1	1,1	0,8
Unión a proteínas (%)	75	80-90	< 5	50	90	< 20	85-95	22-25	0	55	0
3. Eliminación											
Semivida (horas)	10-40	20-40	30-60	50-120	15-120	9-22	6-18	15-23	5-7	15-60	5-8
% renal (inalterado)	< 1	< 5	20	20-50	< 5	50	< 4	45	100	10	> 80
% metabolizado (P-450)	65	•	65	30	90	50	10	17	0	0	?
% metabolizado (UDPGT)	15	•	< 1	< 1	0	0	40	10	0	65	?
% metabolizado (otras)	< 1	•	< 1	20	< 1	0	35	25	0	< 1	?
Metabolitos activos	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Tiempo nivel estable (días)	3-7	7-12	7-12	10-21	5-21	3-6	2-4	5	1-2	5-10	2-3
4. Tipo de cinética	TD	L	L	L	DDC	L	DDD	L	DDD	¿TD?	L
5. Interacciones farmacocinéticas											
Influye	Sí	–	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Es influida	Sí	–	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
6. Dosis (mg/kg)											
Inicial	–	0,02-0,04	–	15-20	15-20	–	15-20	–	–	–	–
De mantenimiento											
Adultos	8-16	0,15-0,2	15-30	2-3	4-6	8-12	20-30	50	¿13-17?	1-6	30-60
Niños	15-30	0,15-0,2	20-40	3-6	5-10	10-20	30-60	¿45?	?	¿1-10?	¿40-80?
Número de tomas	2(3)	2(3)	2	1(2)	2(1)	2(3)	2(3)	3	3	2	2
7. Intervalo óptimo de niveles séricos											
IOp (mg/l)											
Habitual	(2)4-8	0,01-0,1	(20)40-80	(10)15-25	5-15	5-10	50-100	¿> 50?	¿> 2?	¿2-4?	¿5-10?
Resistentes	8-12	0,1-0,15	80-150	25-40	15-25	10-15	100-150	–	–	¿4-10?	¿10-15?
CMT (mg/l)	> 8	> 0,1	> 100	> 30	> 20	> 12	¿> 100?	–	–	¿> 10?	¿> 10?
TE (días)	> 15	> 15	> 15	> 30	> 30	> 30	> 30	–	–	–	–
Extracción de las muestras	Importante	Importante	Importante	Poco importante	Poco importante	Importante	Muy importante	–	–	Muy importante	Muy importante

CZP: clonazepam; UDPGT: uridín-difosfoglucuronil-transferasa. Tipo de cinética: L: lineal; TD: tiempo-dependiente por autoinducción; DDC: dosis-dependiente creciente por saturación del metabolismo; DDD: dosis-dependiente decreciente por saturación de la unión a proteínas (VPA) y de la absorción (GBP); f: fracción de absorción; IOp: intervalo óptimo de niveles séricos; CMT: umbral tóxico; TE: tiempo al que habitualmente se monitorizan los niveles séricos. El resto de abreviaturas de la tabla se explican al pie de la tabla 29-2. La obtención de las muestras antes de la primera dosis de la mañana es tanto más importante cuanto mayores sean las fluctuaciones de la concentración sérica.

umbilical y en la leche (60 %) y aún más en LCR y saliva (20-30 %). Se elimina casi exclusivamente por metabolización microsómica hepática (> 95 %) y provoca autoinducción enzimática que reduce su semivida de eliminación de 30 horas tras una dosis a 15 horas a las 2 semanas de tratamiento (tabla 29-3). Se metaboliza a 10,11-epoxicarbamazepina, que tiene efectos terapéuticos y tóxicos similares a los de la carbamazepina; la concentración sérica de este metabolito es el 30 % de la de la carbamazepina, pero puede llegar al 80 % cuando se asocia a otros antiepilépticos inductores, como la fenitoína. Se elimina pobremente por hemodiálisis.

1.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerada. Al comienzo del tratamiento puede producir algunas molestias (náuseas, cefaleas, mareo, somnolencia, diplopía e incoordinación), que son menos frecuentes cuando se instaura el tratamiento gradualmente y que suelen desaparecer con el tiempo. Las reacciones adversas que suelen observarse con niveles altos son vértigo, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, secreción inadecuada de ADH e hiponatremia.

En el 5-15 % de los pacientes pueden observarse exantemas que en la mitad de los casos responden a los corticoides y no requieren suspender la carbamazepina; en el 10 % de los pacientes puede observarse leucopenia asintomática y en un porcentaje más alto de pacientes, alteraciones de las transaminasas hepáticas que no requieren la supresión de la medicación. Ocasionalmente se ha observado anemia aplásica (1:200.000), hepatitis (que suele tener un componente colestásico y que con frecuencia está asociada a un cuadro alérgico) y reacciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson (1:10.000), que requieren la supresión de la medicación. En caso de intoxicación no suele haber riesgo de muerte, pero pueden observarse rubor facial, temblor, ataxia, hipotonía, midriasis, coma y convulsiones con niveles por encima de 20-30 mg/l; el carbón activo oral y en hemoperfusión acelera la eliminación de la carbamazepina y de su epóxido; la hemodiálisis no elimina la carbamazepina, pero acelera la eliminación del epóxido; las convulsiones pueden tratarse con diazepam.

Tabla 29-4. Interacciones farmacocinéticas entre antiepilépticos

Antiepiléptico añadido	Efecto sobre el nivel estable del antiepiléptico que toma								
	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	FBM	GBP	LTG	VGB
CBZ	–	⇓	↑	⇑, ⇓	⇓	⇓	•	⇓	•
ESM	•	–	•	•	•	?	•	•	•
PB	⇓	⇓	–	↑, ⇓	⇓	⇓	•	⇓	•
PHT	⇓	⇓	⇑	–	⇓	⇓	•	⇓	•
VPA	•[a]	↑, ↓	⇑	•[b]	–	•	•	⇑	•
FBM	↓[a]	?	⇑	⇑	⇑	–	?	↓	•
GBP	•	•	•	•	•	↑	–	?	•
LTG	•[a]?	–	•	•	•	?	?	–	?
VGB	•	•	↓?	⇓	•	•	•	?	–

Las abreviaturas de la tabla se explican al pie de la tabla 29-2. Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de la dosis y monitorización de niveles séricos. [a]: aumenta la 10,11-epoxi-CBZ; [b]: aumenta la PHT libre.

1.4. Interacciones

La carbamazepina induce el metabolismo de otros fármacos y viceversa, su metabolismo puede ser inducido por otros fármacos. Disminuye los niveles séricos de felbamato, lamotrigina, tiagabina, topiramato y ácido valproico, y puede aumentar o reducir los de fenitoína. A su vez, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona pueden reducir a la mitad los niveles de carbamazepina y aumentar los de 10,11-epoxi-carbamazepina con riesgo de efectos tóxicos. El felbamato reduce los niveles de carbamazepina, pero aumenta los de su epóxido, y la valpromida, el valproato y la lamotrigina aumentan los del epóxido sin alterar los de la carbamazepina (tabla 29-4). En cuanto a las interacciones con otros fármacos, hay fármacos, como los antagonistas del calcio, la cimetidina, la isoniazida y los macrólidos que aumentan el nivel de carbamazepina, mientras que la carbamazepina reduce los niveles de fármacos como los anticonceptivos orales, la ciclosporina, los corticoides y los psicofármacos, lo que puede producir ineficacia. La supresión de la carbamazepina en un paciente con anticoagulantes puede provocar hemorragia.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

La carbamazepina es igual de eficaz que el fenobarbital, la fenitoína y el valproato frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales (tabla 29-2). Se considera de elección en el tratamiento de la epilepsia parcial y puede ser útil en el síndrome de Lennox-Gastaut con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales (tabla 29-5). Cuando se utiliza en monoterapia en el adulto, puede comenzarse con 200 mg/día, aumentando gradualmente la dosis hasta conseguir una buena eficacia, alcanzar niveles terapéuticos o hasta que aparezca toxicidad (habitualmente de 400 a 800 mg/día en dos tomas); en casos resistentes y en politerapia con inductores pueden requerirse hasta 1.200 mg/día en tres tomas. En el niño puede empezarse con una dosis de 50-100 mg/día, aumentando gradualmente la dosis hasta 20 mg/kg/día en dos tomas al día o en tres tomas si se observan efectos secundarios tras la toma.

Los niveles séricos óptimos son de 4 a 8 mg/l en muestras extraídas antes de la primera dosis de la mañana, pero cuando la carbamazepina se utiliza como primera opción de tratamiento pueden bastar niveles de 2 mg/l, mientras que hay pacientes resistentes que pueden requerir niveles de 8 a 12 mg/l en monoterapia (en politerapia es difícil alcanzar y no suelen tolerarse niveles por encima de 8 mg/l).

Mejora las alteraciones de la conducta y los cambios de humor de los pacientes con crisis psicomotoras o crisis parciales complejas, con mejoría de la actividad y sensación de menos cansancio. Este efecto es más acusado cuando la carbamazepina sustituye a otros antiepilépticos, como fenobarbital y fenitoína, que pueden producir depresión.

La carbamazepina se utiliza también en el tratamiento agudo de la manía y en la prevención de las fases depresivas de la afectación bipolar. Suelen manejarse dosis y

Tabla 29-5. Selección de antiepiléptico por tipo de epilepsia en función de su eficacia y toxicidad

	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
1. *Epilepsias generalizadas*			
Idiopáticas			
Epilepsia (ausencias)	Valproato	Etosuximida	Valproato + etosuximida Valproato + lamotrigina[b]
Epilepsia mioclónica	Valproato	Valproato + clonazepam	Valproato + clobazam Valproato + etosuximida Valproato + fenobarbital Valproato + lamotrigina[b]
Epilepsia-clónica generalizada	Valproato	Fenobarbital o primidona	Valproato + fenobarbital o carbamazepina[a] o lamotrigina[b]
Secundarias			
Síndrome de West	Vigabatrina	Valproato	ACTH o benzodiazepinas
Síndrome de Lennox	Valproato	Valproato + clonazepam Valproato + primidona Valproato + carbamazepina[a] Valproato + lamotrigina (adultos) Valproato + topiramato[d]	Valproato + lamotrigina (niños) Valproato + felbamato[c]
2. *Epilepsias parciales*			
Idiopáticas y secundarias	Carbamezapina o valproato	Valproato o carbamazepina o lamotrigina (adultos) o fenitoína	Carbamazepina + valproato Carbamazepina o valproato + vigabatrina o gabapentina o lamotrigina[b] o fenitoína o fenobarbital o tiagabina[d] o topiramato[d] o felbamato[c]
3. *Situaciones especiales*			
Convulsiones neonatales	Fenobarbital o benzodiazepinas	Fenitoína	Lidocaína o valproato
Convulsiones febriles	Benzodiazepinas (intermitentes)	Valproato	Fenobarbital
Epilepsia alcohólica	Benzodiazepinas	Fenobarbital	
Estado de mal epiléptico	Benzodiazepinas	Fenitoína o benzodiazepinas + fenitoína	Lidocaína o fenobarbital o valproato o tiopental

[a] Puede empeorar las ausencias o las mioclonías.
[b] En niños está restringida por el riesgo de reacciones cutáneas graves.
[c] Su uso está restringido por el riesgo de anemia aplásica y hepatotoxicidad.
[d] No está comercializado en España.

pautas similares a las de la epilepsia, pero cuando se asocia a litio pueden necesitarse dosis menores, ya que el litio aumenta la eficacia y la toxicidad de la carbamazepina. Como analgésico se utiliza en el tratamiento crónico de la neuralgia del trigémino, en la que pueden necesitarse niveles séricos de 12 mg/l que requieran más de 1.200 mg/día repartidos en 3 e incluso en 4 tomas, intentando reducir la dosis cuando se haya conseguido una buena eficacia.

1.6. Utilización en circunstancias especiales

El niño necesita dosis por kilogramo de peso mayores que el adulto para alcanzar los mismos niveles séricos de carbamazepina. En el embarazo suelen disminuir los niveles de carbamazepina por incumplimiento (debido al temor a los efectos teratógenos) y por el aumento del metabolismo (que se acentúa en el tercer trimestre); en los casos en que sea necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre, deberá reducirse en el puerperio. Puede producir un síndrome fetal por antiepilépticos similar al de la fenitoína (con alteraciones craneofaciales y digitales) que se ha atribuido al epóxido; también puede producir alteraciones del tubo neural en el 1 % de los niños expuestos que representa un riesgo 14 veces mayor que en la población control. La lactancia no está contraindicada. El anciano es más sensible a la hiponatremia y a la acción cardiovascular de la carbamazepina. En el enfermo renal debe vigilarse su efecto antidiurético.

2. Valproato

El ácido valproico o dipropilacético se halla estructuralmente relacionado con el GABA (fig. 29-3). Se utiliza habitualmente como sal sódica (valproato sódico), pero puede utilizarse también como ácido (ácido valproico). Su pK_a es de 5,0.

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El valproato se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Como antiepiléptico, el val-

proato es de amplio espectro tanto frente a modelos de convulsiones experimentales como en la epilepsia humana. En animales es eficaz frente a convulsiones provocadas por electroshock máximo (pentilentetrazol), protege frente a la activación propagada *(kindling)* y aunque no reduce las descargas del foco epiléptico de los modelos de crisis parciales, inhibe su propagación intracerebral. En la especie humana es igual de eficaz que el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, es tan eficaz como la etosuximida frente a ausencias y es el más eficaz de los antiepilépticos clásicos frente a mioclonías. También es eficaz en la profilaxis de las convulsiones febriles.

Este amplio espectro puede atribuirse a sus múltiples mecanismos de acción: inhibe los canales de sodio, facilita la acción del GABA aumentando su síntesis (por estímulo del ácido glutámico-descarboxilasa) y reduciendo su degradación (por inhibición del ácido succínico-deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa). Estos efectos GABAérgicos aumentan la concentración cerebral de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis; también bloquea la vía caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las descargas tanto de baja como de alta frecuencia, por lo que su espectro es más amplio que el de la etosuximida. Aunque su efecto frente al estado de mal es rápido, su efecto antiepiléptico máximo puede alcanzarse y desaparece más tarde que sus niveles séricos.

2.2. *Características farmacocinéticas*

Su absorción oral es rápida y completa (tabla 29-3); en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 horas cuando se administra en ayunas y de 4 a 8 horas cuando se administra con alimentos. Los preparados de liberación sostenida reducen la fluctuación de los niveles, lo que es útil en los casos en que una fluctuación excesiva produce efectos secundarios tras la toma. La solución oral puede administrarse por vía rectal, pero su absorción es relativamente lenta, por lo que es poco adecuada para el tratamiento del estado de mal epiléptico en que debe recurrirse a la administración intravenosa. Se une el 95 % a la albúmina a concentraciones de 50 mg/l, pero esta unión es saturable disminuyendo al 85 % a concentraciones de 100 mg/l, lo que provoca una cinética dosis-dependiente de tipo decreciente (fig. 29-4). Su concentración en cerebro, LCR y leche son más bajas que en plasma (10-25 %), mientras que en cordón umbilical son más altas (100-300 %). Se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 6-18 horas), principalmente por oxidación y glucuronidación hepáticas (> 95 %). Algunos de sus metabolitos se han relacionado con sus efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o hepatotóxicos y teratógenos (4-en-valproico). La hemodiálisis no aumenta su eliminación.

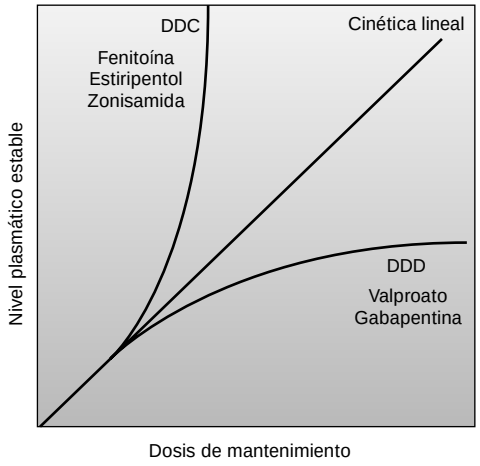


Fig. 29-4. Relación entre la dosis de mantenimiento y el nivel estable para los antiepilépticos con cinética lineal, como el clonazepam, con cinética no lineal dosis-dependiente de tipo creciente (DDC), como la fenitoína, y con cinética no lineal dosis-dependiente de tipo decreciente (DDD), como el valproato.

2.3. *Reacciones adversas*

En general es bien tolerado. Al comienzo del tratamiento puede producir trastornos gastrointestinales, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento), aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación. El temblor puede acentuarse al asociarlo con lamotrigina. La sedación es más acusada cuando se asocia a fármacos depresores del SNC, como benzodiazepinas y fenobarbital.

Puede producir hiperamonemia y elevación de las transaminasas (que suelen ser asintomáticas) y trombocitopenia. Ocasionalmente puede producir hepatitis grave, que es más frecuente en los niños menores de 2 años, con trastornos mentales asociados y cuando se utiliza en politerapia (1:500), que en adultos y en monoterapia (< 1:100.000); también se han descrito algunos casos de encefalopatía (especialmente en asociación con fenobarbital) y casos aislados de pancreatitis. Las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad son menos frecuentes que con otros antiepilépticos. La intoxicación no suele ser fatal ni siquiera con niveles de 2.000 mg/l.

2.4. *Interacciones*

El valproato aumenta la concentración de fenobarbital y puede producir somnolencia que requiere reducir la dosis de fenobarbital. También aumenta el nivel de lamotrigina, por lo que se utiliza una dosis de lamotrigina 2-3 veces menor que en monoterapia. También aumenta la concentración libre de fenitoína y carbamazepina, lo que puede producir efectos tóxicos relacionados con la toma, que pueden reducirse utilizando valproato de liberación sostenida. Puede potenciar la acción de depresores, como el alcohol, benzodiazepinas o barbitúricos y alterar la capacidad de conducir o manejar máquinas. A su vez, fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina reducen de forma importante los niveles de valproato, requiriendo con frecuencia aumentar su dosis (tabla 29-4). Los salicilatos pueden reducir la concentración total de valproato sin alterar la concentración libre, pero en algunos pacientes se observan efectos secundarios tras la toma de valproato. Una ventaja del

valproato es que no tiene los efectos inductores de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, por lo que no reduce la eficacia de otros fármacos, como los anticonceptivos orales o los corticoides.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Por su eficacia y amplio espectro es de elección en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en el síndrome de West; es una opción a la carbamazepina en las epilepsias parciales y es eficaz en la prevención de las convulsiones febriles (tabla 29-5). En adultos suele empezarse el tratamiento con 500 mg/día de un preparado con cubierta entérica, aumentando gradualmente la dosis hasta que se observa eficacia o toxicidad (habitualmente, de 1.000 a 2.000 mg/día repartidos en dos tomas); en casos resistentes y en politerapia con inductores pueden ser necesarias dosis de 4.000 mg/día en tres tomas al día o en dos tomas de un preparado de liberación sostenida. En el niño se empieza con dosis de 200 mg/día y se aumenta la dosis hasta 20-30 mg/kg; en el tratamiento del síndrome de West se utilizan dosis mayores de 100 mg/kg.

El intervalo óptimo de niveles séricos es de 50 a 100 mg/l; en las epilepsias generalizadas idiopáticas suelen ser eficaces niveles de 50 mg/l, mientras que en las epilepsias parciales pueden necesitarse niveles por encima de 75 mg/l que no suelen alcanzarse cuando se asocia el valproato a fármacos inductores; en pacientes resistentes pueden necesitarse niveles de hasta 150 mg/l, pero niveles por encima de 100 mg/l pueden producir efectos tóxicos, como temblor. La monitorización de los niveles séricos de valproato debe hacerse antes de la dosis de la mañana y es particularmente útil para controlar las interacciones con fenitoína o fenobarbital, y para controlar el cumplimiento.

El valproato puede utilizarse como anticonvulsivo en el tratamiento del estado de mal epiléptico refractario, en que se administra una dosis de choque de 15-20 mg/kg por vía intravenosa o rectal (por vía oral es mal tolerada). También puede utilizarse en el tratamiento agudo de la manía y en la prevención crónica de los accesos maníacos de la afectación bipolar, así como en el tratamiento de la migraña y de las neuralgias, como una opción o asociado a la carbamazepina.

2.6. Utilización en circunstancias especiales

El niño necesita dosis por kilo mayores que el adulto para alcanzar los mismos niveles séricos. En el embarazo, está aumentada la fracción libre del valproato al final del embarazo. El valproato puede producir un síndrome fetal similar al de la fenitoína con alteraciones craneofaciales y digitales, especialmente cuando se utiliza en politerapia, que se ha atribuido al 4-en-valproico y a inhibición de la epóxido-hidrolasa que cataboliza los metabolitos reactivos; además, produce alteraciones del tubo neural (1-2 %), que son más frecuentes en monoterapia. La lactancia no está contraindicada. En el enfermo renal y hepático puede estar aumentada la fracción libre de valproato, lo que puede aumentar sus interacciones sobre la unión a proteínas de otros fármacos, como fenitoína y carbamazepina.

3. Fenitoína

La fenitoína fue el primer antiepiléptico que, careciendo de efectos sedantes, poseía una intensa acción frente a las convulsiones provocadas por electroshock máximo que se acompañó de una intensa acción frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales. Su relación estructural con el fenobarbital se aprecia en la figura 29-3.

3.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

Su espectro antiepiléptico es similar al de la carbamazepina y más limitado que el del valproato: es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, y no lo es frente a ausencias, mioclonías, ni convulsiones febriles (tabla 29-2).

Inhibe los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia (v. mecanismos generales de acción). Además, la fenitoína regula la actividad de la ATPasa-Na^+/K^+ y tiende a restablecer el desequilibrio iónico provocado por un exceso de despolarización. A concentraciones altas inhibe la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular, interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cíclicos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. Actúa más en corteza cerebral que en diencéfalo. Afecta más las neuronas normales que propagan las descargas que las del foco epiléptico y las que descargan anormalmente más que la transmisión normal, careciendo de acción sedante.

3.2. Características farmacocinéticas

Su absorción oral es completa (> 95 %), pero lenta ($t_{máx}$ = 3-12 horas que puede llegar a 30 horas cuando se administran dosis altas). Los alimentos aumentan la absorción de la fenitoína, mientras que la nutrición enteral puede reducirlos. Por vía intravenosa puede precipitar, por lo que deben extremarse las precauciones. Se une el 90 % a la albúmina; su concentración en LCR y saliva se corresponde con la concentración libre (10 %), pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a acumulación; la concentración en la leche es el 25-50 % de la plasmática. Se elimina casi totalmente por hidroxilación en el microsoma hepático (> 95 %), reacción que se satura con concentraciones por encima de 10 mg/l dando lugar a una cinética dosis-dependiente de tipo Michaelis-Menten (fig. 29-4). Como consecuencia, cuando se utilizan dosis altas, se alcanzan concentraciones mayores de las esperadas, lo que dificulta el ajuste de la dosis, se alarga la semivida de eliminación (desde 15 horas a dosis bajas hasta 120 horas a dosis altas), tarda más

tiempo en alcanzarse el nivel estable y tarda más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación. No tiene metabolitos activos, pero sus efectos teratógenos se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos. La hemodiálisis no aumenta su eliminación.

3.3. Reacciones adversas

Aunque mejor tolerado al comienzo del tratamiento que la carbamazepina o el valproato, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos que con frecuencia pasan inadvertidos. Las reacciones adversas dosis-dependientes suelen observarse con niveles por encima de 20 mg/l y de menor a mayor intensidad son: nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatía con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican a la conducta y la conciencia, coma y convulsiones. También pueden observarse otros efectos no tan bien relacionados con la dosis como movimientos anormales, neuropatía subclínica, hipertricosis, hiperplasia gingival, trastornos del tejido conjuntivo, hipocalcemia y depleción de ácido fólico. La administración intravenosa puede producir flebitis, hipotensión y alteraciones cardíacas, por lo que debe administrarse a una velocidad inferior a 50 mg/min.

Con cierta frecuencia puede producir exantema y elevación de las transaminasas y, ocasionalmente, puede producir reacciones idiosincrásicas graves como hepatitis (frecuentemente asociada a un cuadro de hipersensibilidad), dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de tipo lupus y anemia megaloblástica. La intoxicación por fenitoína es raramente mortal, pero puede acompañarse de nistagmo, ataxia, disartria, estupor, coma, depresión respiratoria, insuficiencia cardíaca, alucinaciones, convulsiones y arritmias cardíacas; la hemodiálisis y la hemoperfusión son de poco valor para acelerar la eliminación de la fenitoína en estos pacientes.

3.4. Interacciones

La fenitoína produce numerosas interacciones que son clínicamente importantes. Reduce de forma importante los niveles séricos de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato, precisándose dosis más altas de estos antiepilépticos; por el contrario, suele aumentar los niveles de fenobarbital. A su vez, los niveles de fenitoína son aumentados por el felbamato y topiramato, y reducidos por la vigabatrina; la carbamazepina puede aumentar o reducir los niveles de fenitoína y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente, pero suele reducirlos en el tratamiento crónico (tabla 29-4). Respecto a las interacciones con otros fármacos, los niveles de fenitoína son reducidos por la rifampicina y el ácido fólico, y aumentados por numerosos fármacos como amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida u omeprazol. El alcohol de forma aguda puede aumentar el nivel de fenitoína, pero su ingesta crónica lo reduce. A su vez, la fenitoína induce el metabolismo de numerosos fármacos, lo que reduce sus niveles y puede producir ineficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides o anticoagulantes orales; de hecho, la supresión de la fenitoína en un paciente con anticoagulantes orales puede provocar una hemorragia.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

La fenitoína representó un notable avance en el tratamiento de la epilepsia y continúa utilizándose ampliamente en el tratamiento de las epilepsias parciales. Sin embargo, está siendo sustituida como primera opción de tratamiento por la carbamazepina y el valproato, especialmente en niños y en mujeres, debido a sus efectos secundarios y a la dificultad en ajustar su dosis. También se ha utilizado en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas y en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que cursan con convulsiones tónico-clónicas generalizadas resistentes a otros tratamientos, pero debe tenerse en cuenta que la fenitoína puede empeorar las ausencias o las mioclonías en estos pacientes. La fenitoína es uno de los pocos antiepilépticos en los que puede empezarse el tratamiento con la dosis estándar de 300 mg/día o 5 mg/kg/día en adultos y con 5-10 mg/kg/día en el niño, repartidos en dos tomas al día, sin necesidad de aumentar gradualmente la dosis; sin embargo, la gran variabilidad individual en su metabolismo y la existencia de una cinética no lineal saturable hace muy difícil ajustar la dosis, por lo que debe recurrirse a la monitorización de los niveles séricos y a la utilización de nomogramas especiales (fig. 29-5).

El intervalo óptimo de niveles séricos habitualmente reconocido es de 10 a 20 mg/l, pero hay muchos pacientes que responden a niveles de 5 a 10 mg/l cuando la fenitoína se utiliza como primera opción de tratamiento; por el contrario, hay pacientes resistentes en los que se necesitan niveles de hasta 25 mg/l, pero niveles por encima de 20 mg/l suelen producir efectos tóxicos inaceptables. En los pacientes con alteraciones renales o hepáticas o si existen otros fármacos, como salicilatos o ácido valproico que reducen su unión a la albúmina, la concentración total puede ser baja en relación con la libre, por lo que es conveniente medir las concentraciones séricas libres o los niveles salivales de fenitoína. La gran variabilidad en la relación dosis/nivel, la dificultad en ajustar la dosis y la existencia de una toxicidad dosis-dependiente evitable, hace altamente recomendable monitorizar los niveles séricos en todos los pacientes tratados con fenitoína.

La fenitoína se utiliza en el tratamiento del estado de mal epiléptico con convulsiones tónico-clónicas generalizadas como opción, o en asociación, al tratamiento de elección que son las benzodiazepinas. Suele administrarse una dosis de choque de 15 a 20 mg/kg (menor si el paciente estaba tomando previamente fenitoína) por vía intravenosa en un microgotero con suero salino a pasar en 20-30 min a una velocidad inferior a 50 mg/min; su efecto es rápido y duradero (más de 12 horas) y no interfiere con la valoración del estado neurológico del paciente; en casos menos urgentes puede administrarse por vía oral repartida en 3-4 tomas cada 2-8 horas.

También se utiliza con carácter profiláctico en pacientes con traumatismo craneoencefálico, en pacientes de neurocirugía y en algunos

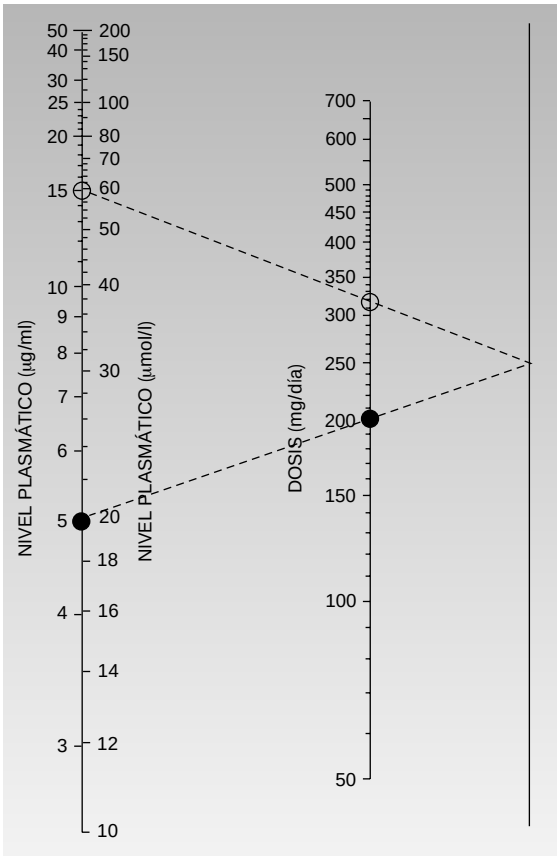


Fig. 29-5. Nomograma de Rambeck para el cálculo de la dosis de fenitoína en función de un único nivel estable: si con una dosis de 200 mg/día se alcanza un nivel estable de 5 mg/l, se prolonga la línea que une ambos puntos hasta la línea de la izquierda y se une ese punto con el nivel de 15 mg/l que se quiere alcanzar leyendo la dosis de mantenimiento de 325 mg/día. Obsérvese que un aumento de la dosis que no llega al doble representa un aumento del nivel al triple.

pacientes con accidentes cerebrovasculares para evitar las convulsiones que puedan aparecer de forma aguda, pero no es capaz de evitar que estos pacientes desarrollen epilepsia posteriormente. Otras indicaciones de la fenitoína son el tratamiento de algunas arritmias, migraña, neuralgia del trigémino y miotonías.

3.6. Utilización en circunstancias especiales

El recién nacido necesita dosis por kilogramo de peso menores que el adulto si no ha recibido fenitoína durante el embarazo y similares si la ha recibido; la absorción oral de la fenitoína en el recién nacido es pobre y no puede administrarse por vía intramuscular ni rectal, por lo que con frecuencia debe recurrirse a la vía intravenosa. El niño necesita dosis por kilogramo mayores que el adulto. En la pubertad pueden producirse cambios hormonales que reduzcan la eliminación de la fenitoína, especialmente en niñas; por el contrario, durante la menstruación puede disminuir el nivel de fenitoína. En el embarazo disminuyen los niveles de fenitoína por incumplimiento, por disminución de su unión a las proteínas del plasma y por aumento de su metabolismo, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre y volver a reducirla después del parto. Los efectos teratógenos se caracterizan por labio leporino, paladar hendido, cardiopatía, hipertelorismo, uñas hipoplásicas y retraso mental; este síndrome, llamado inicialmente síndrome fetal por fenitoína, se ha observado también con la mayor parte de los antiepilépticos, por lo que se le denomina síndrome fetal por antiepilépticos. El riesgo teratógeno de la fenitoína se ha atribuido a los arene-óxidos que son metabolitos tóxicos y parece que aumenta cuando se utilizan dosis altas y en politerapia; inicialmente se consideró que el riesgo de la fenitoína era mayor que el de otros antiepilépticos, pero es probable que se debiera al gran porcentaje de pacientes tratadas con fenitoína a dosis altas y en politerapia; en la actualidad se considera que el riesgo de la fenitoína en monoterapia y niveles terapéuticos es similar al de otros antiepilépticos. En toda mujer en edad fértil se recomienda utilizar monoterapia a las menores dosis posibles, pero si un tratamiento está siendo eficaz, no debe cambiarse al producirse un embarazo ya que el riesgo de descompensación de las crisis es mayor que las diferencias en el riesgo teratógeno que pueda haber de unos fármacos a otros. La fenitoína aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido; para evitarlo debe administrarse vitamina K a la madre las dos últimas semanas del embarazo y al recién nacido en el momento del parto. Aunque la lactancia no está formalmente contraindicada, debería evitarse por el riesgo de intoxicación ya que la eliminación de la fenitoína está reducida en el neonato, su cinética es saturable y hay dificultad para detectar la toxicidad. En el anciano es más frecuente que la fenitoína produzca ideas delirantes y demencia, hay una mayor sensibilidad a su acción cardiovascular y puede estar reducida su eliminación, aunque no suele ser preciso reducir la dosis, salvo cuando hay trastornos hepáticos que aumentan el riesgo de intoxicación. En la enfermedad renal y hepática aumenta la fracción libre, lo que habitualmente produce una disminución de la concentración total sin que cambie la concentración libre, por lo que no se precisa cambiar la dosis total manejada, excepto cuando está reducida la eliminación, como sucede en el anciano y en asociación con ácido valproico. La fiebre reduce el nivel sérico de fenitoína.

4. Fenobarbital

Es un barbitúrico de acción prolongada utilizado en la actualidad de forma casi exclusiva por su actividad anticonvulsiva (fig. 29-3). Otros barbitúricos con similar acción son el **mefobarbital,** el **metarbital** y el **eterobarbo.**

4.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Como barbitúrico, el fenobarbital posee actividad sedante, hipnótica y anestésica, pero con la peculiaridad de que su actividad antiepiléptica se acompaña de un grado clínicamente tolerable de sedación o de sueño, a diferencia de otros barbitúricos, como el pentobarbital, en los que no es posible separar la actividad antiepiléptica de la sedante e hipnótica. El fenobarbital protege frente a las convulsiones provocadas por electroshock máximo, tiene cierta acción frente a las causadas por pentilentetrazol y protege frente a la actividad propagada. En la especie humana es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, convulsiones febriles y en algunos casos de mioclonías, y no lo es frente a ausencias típicas.

A concentraciones terapéuticas facilita la acción del GABA, uniéndose al canal de cloro que se encuentra en el receptor $GABA_A$ y prolongando el tiempo durante el cual se encuentra abierto el canal bajo el efecto del

GABA; a concentraciones más altas (que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal epiléptico) inhibe el canal de sodio y la propagación de descargas paroxísticas, e inhibe también los canales de calcio L y N a nivel presináptico reduciendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. Además de impedir la propagación, es capaz de deprimir la actividad de algunos focos epilépticos, lo que indica que actúa sobre neuronas anormalmente activas. Su acción es menos selectiva que la de la carbamazepina o fenitoína, por lo que tiene acción sedante e interfiere con las funciones cognitivas; suele producir ritmos rápidos en el EEG. Es frecuente que se desarrolle tolerancia a su acción sedante (y en menor proporción a su eficacia) y que aparezca síndrome de abstinencia cuando se suprime la medicación.

4.2. Farmacocinética

Su absorción oral es buena (tabla 29-3). Hay preparados intravenosos que se utilizan en el tratamiento de las convulsiones neonatales y del estado de mal convulsivo, que pueden administrarse también por vía intramuscular o rectal, pero la lentitud de su absorción (2-3 horas) los convierte en inadecuados para casos urgentes. Se une al 50 % a la albúmina del plasma, por lo que su concentración en LCR, saliva y leche es menor que la sérica (40-50 %); su paso al cerebro es más lento que el de las benzodiazepinas o la fenitoína, pero llega a alcanzar concentraciones similares a las séricas por acumulación. Su paso a la saliva depende críticamente del pH plasmático y salival. Se elimina muy lentamente ($t_{1/2}$: 50-170 horas) en parte por oxidación microsómica hepática (40-70 %) y en parte por la orina en forma inalterada (25-65 %); la eliminación renal aumenta con la diuresis y con el pH de la orina, y disminuye cuando hay oliguria, orina ácida e insuficiencia renal. La diálisis reduce sus niveles séricos. Al igual que la carbamazepina y la fenitoína, tiene gran capacidad de inducir el metabolismo de otros fármacos, lo que produce múltiples interacciones.

4.3. Reacciones adversas

Cuando se instaura bruscamente el tratamiento, puede aparecer somnolencia inicial, que desaparece con el tiempo y que se puede evitar instaurando el tratamiento gradualmente. A dosis altas afecta el SNC y produce torpeza, sedación, somnolencia, incapacidad para concentrarse o para atender, que en el caso de los niños produce un pobre rendimiento escolar y en el adulto puede repercutir en su vida profesional; también puede producir hiperexcitabilidad y depresión; dosis muy altas ocasionan sedación intensa y ataxia. Crónicamente se tolera aparentemente bien, pero produce numerosos efectos secundarios como alteraciones cognitivas y retraso psicomotor que suelen pasar inadvertidos, especialmente cuando no se acompañan de somnolencia; en el niño puede producir excitación y en el anciano confusión.

Otras reacciones adversas son hipocalcemia, depleción de ácido fólico, trastornos del tejido conjuntivo, hombro doloroso y contractura de Dupuytren; también puede producir exantemas y ocasionalmente dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell; muy raramente se han descrito casos de hepatitis y de anemia aplásica. Por vía intravenosa puede producir depresión respiratoria, en especial si se han administrado previamente benzodiazepinas. La intoxicación por fenobarbital puede producir sedación, estupor, coma y muerte por paro cardiorrespiratorio; el aumento de la diuresis, la alcalinización de la orina, la diálisis, el carbón activo por vía oral y la hemoperfusión aceleran su eliminación.

4.4. Interacciones

El fenobarbital reduce los niveles de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato; a su vez, la fenitoína, el valproato y el felbamato aumentan los niveles de fenobarbital (tabla 29-4). El riesgo de depresión respiratoria del fenobarbital es potenciado por el alcohol y las benzodiazepinas. Respecto a otros fármacos, los niveles de fenobarbital son reducidos por el ácido fólico y aumentados por la acetazolamida y, a su vez, el fenobarbital reduce los niveles de numerosos fármacos como anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides y anticoagulantes orales; la supresión del fenobarbital en un paciente con anticoagulantes puede provocar una hemorragia.

4.5. Aplicaciones terapéuticas

El fenobarbital se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, tanto en niños como en adultos. En niños, sus efectos cognitivos, sobre el desarrollo psicomotor y sobre el rendimiento escolar, han conseguido que se haya sustituido casi completamente por carbamazepina o valproato. En adultos continúa utilizándose, quizá porque no es tan fácil de objetivar sus efectos secundarios, pero está siendo sustituido igualmente por otros antiepilépticos mejor tolerados. En la actualidad se considera de elección en el tratamiento de las convulsiones neonatales y como una opción de tratamiento en las convulsiones generalizadas idiopáticas con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, en las epilepsias parciales, en las convulsiones febriles, en la epilepsia alcohólica y en el estado de mal epiléptico resistentes a otros tratamientos (tabla 29-5). En adultos puede comenzarse el tratamiento con 50 mg/día y aumentar gradualmente la dosis hasta 100-200 mg/día en una o dos tomas al día; en niños la dosis puede ser de 5 a 7 mg/kg en una o en dos tomas al día.

El intervalo óptimo de niveles séricos es de 15 a 25 mg/l, pero hay pacientes que responden a 10 mg/l y casos resistentes que requieren 35 mg/l; al comienzo de un tratamiento puede observarse somnolencia con 25 mg/l, sobre todo si se ha instaurado bruscamente, mientras que en tratamiento crónico se toleran niveles de 40-50 mg/l sin aparentes efectos secundarios; niveles de 100 mg/l pueden producir coma y depresión respiratoria en pacientes

que no tomaban fenobarbital y tolerarse relativamente bien en pacientes en tratamiento crónico con este antiepiléptico.

En el tratamiento del estado de mal convulsivo resistente a otros tratamientos se administra una dosis de choque de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa a una velocidad inferior a 100 mg/min para alcanzar niveles de 20 a 30 mg/l, extremando las precauciones para evitar su precipitación; en casos menos urgentes puede administrarse por vía oral repartida en 3-4 tomas cada 2-8 horas, pero es frecuente que produzca somnolencia. La supresión del fenobarbital debe hacerse de forma muy lenta para evitar que el síndrome de abstinencia a que da lugar provoque convulsiones e incluso un estado de mal convulsivo cuando las concentraciones séricas descienden por debajo de unos 15 mg/l.

Ocasionalmente, el fenobarbital se utiliza para inducir la glucuroniltransferasa en caso de hiperbilirrubinemia en el recién nacido. No debe utilizarse cuando haya porfiria aguda intermitente, en los pacientes hepáticos (riesgo de encefalopatía) y cuando la acción sedante sea contraproducente (conductores de vehículos, EPOC e interferencia con la evaluación neurológica del paciente), y debe vigilarse de forma estricta su uso en el niño y en el anciano.

4.6. Utilización en circunstancias especiales

En recién nacidos, la dosis de mantenimiento depende del grado de madurez y del grado de inducción del metabolismo; en un recién nacido a término que no haya estado expuesto a fenobarbital ni primidona, la dosis suele ser de 3,5 mg/kg/día; cuando es prematuro o tiene oliguria, la dosis puede ser inferior a 2 mg/kg/día, mientras que si es a término y ha estado expuesto al fenobarbital durante el embarazo o lleva más de 7 días de tratamiento, la dosis puede ser mayor de 5 mg/kg/día; en situaciones no urgentes puede administrarse por vía intramuscular ya que la absorción oral es pobre; en cualquier caso, es muy recomendable monitorizar los niveles de fenobarbital en el neonato. El niño necesita dosis por kilo mayores que el adulto y es frecuente que se observe excitación paradójica. En el embarazo disminuyen los niveles de fenobarbital por incumplimiento y por aumento de su excreción renal, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre para reducirla de nuevo después del parto. El fenobarbital puede producir un síndrome fetal similar al descrito para la fenitoína, aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido y puede provocar en éste un síndrome de abstinencia. La lactancia está contraindicada si el recién nacido no ha recibido fenobarbital durante el embarazo, por el riesgo de depresión respiratoria; si ha recibido fenobarbital durante el embarazo este riesgo es menor y puede disminuir el síndrome de abstinencia, por lo que la lactancia no está formalmente contraindicada, pero no puede descartarse que una lactancia prolongada pueda afectar el desarrollo psicomotor. En el anciano es conveniente evitar el fenobarbital por el mayor riesgo de confusión, agitación, ideas delirantes y demencia.

5. Primidona

La primidona se diferencia del fenobarbital en el O del C2 del anillo, por lo que pierde su carácter barbitúrico. La primidona se hidroxila en el organismo pasando a fenobarbital y a feniletilmalonamida (PEMA).

Tanto la primidona como el fenobarbital y el PEMA tienen actividad antiepiléptica propia. El espectro de la primidona se parece al de la fenitoína y carbamazepina ya que es eficaz frente a las convulsiones provocadas por el electroshock máximo, pero no frente a las provocadas por pentilentetrazol; el efecto del PEMA es similar al del fenobarbital, pero 16 veces menos potente. En la epilepsia humana, el efecto de la primidona se debe a la suma de los tres, pero principalmente al fenobarbital.

Su absorción oral es lenta (tabla 29-3). Se une muy poco a las proteínas del plasma (< 30 %) y su concentración en cerebro, LCR, saliva y leche es similar a la plasmática (70-100 %). Se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 9-22 horas), en parte por el metabolismo hepático (50 %) y en parte por la orina (50 %), acumulándose cuando hay insuficiencia renal. La semivida del PEMA es de 24 horas y la del fenobarbital de 70 a 120 horas, por lo que en tratamientos crónicos el nivel de fenobarbital puede ser el doble que el de primidona en monoterapia y hasta 4 veces mayor en politerapia.

Al comienzo del tratamiento suele ser mal tolerada, produciendo alteraciones gastrointestinales, vértigo y sedación que hacen recomendable instaurar gradualmente el tratamiento. Sus efectos secundarios crónicos son similares a los del fenobarbital (somnolencia, ataxia, nistagmo, impotencia, disminución de la libido, alteraciones cognitivas y retraso psicomotor; hipocalcemia, depleción de ácido fólico, hombro doloroso y contractura de Dupuytren), aumento de las transaminasas, exantemas y, ocasionalmente, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, hepatitis y lupus. En una intoxicación aguda, gran parte de la sintomatología se debe a la propia primidona ya que el fenobarbital tarda en acumularse; niveles de 100 mg/l de primidona producen ataxia, disartria, vértigo, náuseas y estupor; aunque puede ser mortal, la lenta acumulación de fenobarbital la vuelve menos peligrosa; la diálisis acelera su eliminación.

Las interacciones son muy similares a las del fenobarbital. La fenitoína y la carbamazepina provocan el paso de primidona a fenobarbital reduciendo los niveles de primidona y aumentando los de fenobarbital.

Se utiliza como una opción al fenobarbital en las convulsiones generalizadas idiopáticas con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, en las epilepsias parciales y en las convulsiones febriles, sin que esté claro si su efecto es superior al de éste o no. En el adulto suele comenzarse el tratamiento con 250 mg/día, aumentando la dosis gradualmente hasta 500-1.000 mg/día en dos tomas al día. En politerapia con fenitoína o carbamazepina pueden ser necesarias tres tomas al día para reducir las fluctuaciones, especialmente cuando se observen efectos secundarios tras la toma. El intervalo óptimo de la primidona es difícil de valorar ya que su efecto depende en gran parte del fenobarbital; suele aceptarse un intervalo para extracciones efectuadas antes de la dosis de la mañana de 5 a 10 mg/l, pero en pacientes resistentes pueden necesitarse niveles de hasta 15 mg/l y niveles de 12 mg/l suelen ser mal tolerados cuando se inicia el tratamiento bruscamente. Lo más frecuente es que se ajuste el tratamiento con primidona de acuerdo con los niveles de fenobarbital. La supresión debe hacerse de forma muy lenta, por la posibilidad de que el síndrome de abstinencia al fenobarbital provoque convulsiones e incluso estado de mal convulsivo. Además de como antiepiléptico puede utilizarse en el tratamiento del temblor esencial (v. cap. 30). Las precauciones en la utilización de la primidona en el niño, en el anciano y durante el embarazo son similares a las comentadas para el fenobarbital.

6. Etosuximida

Es una succinimida, al igual que la **mesuximida** y que la **fensuximida.** Es eficaz frente a las convulsiones provocadas por pentilentetrazol, pero no frente a las causadas por electroshock máximo; en la especie humana es eficaz frente a ausencias típicas y algunas mioclonías, pero no frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales. Su eficacia en ausencias atípicas es mucho menor, es parcialmente eficaz frente a mioclonías y no es eficaz en otros tipos de crisis. Su efecto antiausencias podría deberse a que inhibe la corriente T de calcio en neuronas talámicas que se ha relacionado con los característicos ritmos de 3 ciclos por segundo de las ausencias y bloquea el circuito caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las crisis de baja frecuencia, pero no las de alta frecuencia, lo que explica su reducido espectro.

Su absorción oral es rápida y completa (tabla 29-3). No se une a proteínas y su concentración en cerebro, LCR, saliva y leche es similar a la

del plasma. Se elimina lentamente ($t_{1/2}$ = 60 horas), principalmente por el hígado (80 %).

Al comienzo del tratamiento pueden observarse alteraciones digestivas y somnolencia, por lo que es conveniente instaurarlo gradualmente. Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia con niveles altos son las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos e hipo) y la somnolencia; también se han descrito lupus y eritema multiforme, y ocasionalmente depresión de la médula ósea. En caso de intoxicación se observa somnolencia, estupor, incoordinación, confusión y cefaleas.

La etosuximida no influye en los niveles séricos de otros antiepilépticos, pero el nivel sérico de etosuximida puede ser sustancialmente reducido por la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital; el valproato puede aumentar los niveles séricos de etosuximida y el alcohol puede aumentar sus efectos sedantes.

La etosuximida es igual de eficaz que el valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con ausencias, pero puede desencadenar convulsiones tónico-clónicas generalizadas en algunos pacientes, por lo que suele preferirse el valproato por su mayor espectro. Se utiliza asociada al valproato en pacientes con ausencias típicas resistentes al valproato y también puede utilizarse en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut con mioclonías resistentes al valproato. El tratamiento debe iniciarse sin dosis de choque (que suele ser mal tolerada) y con una dosis de mantenimiento baja que se aumenta gradualmente en función de la respuesta clínica hasta 15-30 mg/kg/día en adultos y 20-40 mg/kg/día en el niño. El intervalo óptimo es de 40 a 80 mg/l, pero hay pacientes que pueden responder a niveles séricos de 16 mg/l y otros que requieren 150 mg/l; los efectos secundarios son frecuentes con niveles por encima de 100 mg/l.

7. Benzodiazepinas

Su farmacología fundamental se ha explicado en los capítulos 26 y 27. Son varias las benzodiazepinas que se utilizan como anticonvulsivos y como antiepilépticos. En el estado de mal epiléptico, el más utilizado es el **diazepam,** pero está siendo sustituido por el **lorazepam,** ya que actúa con tanta rapidez como aquél, pero su acción es mucho más prolongada. Como antiepilépticos de uso crónico, los más utilizados son el **clonazepam** y el **clobazam.**

7.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Su espectro es amplio. En animales protegen más frente a las convulsiones provocadas por pentilentetrazol que frente a las provocadas por el electroshock; en los modelos de convulsiones focales no bloquea los signos locales de activación, pero evitan la propagación de la actividad; protegen frente a las convulsiones provocadas por estímulos físicos en animales con epilepsia congénita, como el babuino fotosensible, e inhiben parcialmente la activación propagada. En la especie humana son eficaces frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, y también frente a ausencias y mioclonías, pero su eficacia a largo plazo es limitada por el desarrollo de tolerancia.

A las concentraciones que se utilizan en el tratamiento crónico de la epilepsia facilitan la acción GABAérgica fijándose al lugar benzodiazepínico del receptor $GABA_A$ y aumentando la afinidad del receptor GABAérgico por el GABA; a las altas concentraciones que se alcanzan en el tratamiento del estado de mal epiléptico inhiben los canales de sodio reduciendo las descargas de alta frecuencia; a dosis altas inhiben también los canales L y N de calcio reduciendo la liberación de neurotransmisores.

7.2. Características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de las benzodiazepinas en general se resumen en la tabla 26-2 y sus vías metabólicas en la figura 26-7. Las características farmacocinéticas del clonazepam y del clobazam se resumen en la tabla 29-3. El diazepam puede administrarse por vía intravenosa en inyección lenta, con una acción rápida, pero muy breve, ya que termina por fenómenos de redistribución, es decir, por paso del cerebro a otros tejidos; para conseguir un efecto más prolongado deben administrarse dosis múltiples o utilizar una infusión continua; cuanto mayor es el volumen de distribución, más rápidamente caen los niveles cerebrales y antes terminan los efectos; por ello, la acción del lorazepam con un volumen de distribución menor es más prolongada. Tras dosis múltiples se produce acumulación del diazepam que hace que la duración de su efecto dependa de la eliminación en lugar de la distribución, lo que explica el notable alargamiento de la duración del efecto. El diazepam se metaboliza a nordiazepam cuyos efectos son similares a los del diazepam y se suman a los de éste en un tratamiento prolongado. El clonazepam se metaboliza a metilclonazepam que es inactivo. El clobazam se metaboliza a desmetilclobazam que es activo y alcanza concentraciones 8 veces mayores que las de clobazam, por lo que los efectos dependen principalmente de este metabolito. La semivida de eliminación del clonazepam es de 20 a 40 horas y la del clobazam de 10 a 30 horas, lo que permite administrarlos en dos tomas al día, pero a veces se prefiere repartirlos en tres tomas para evitar los efectos secundarios que a veces se observan tras la toma. El diazepam y el clonazepam pueden administrarse también por vía rectal en la prevención de las convulsiones febriles y en el tratamiento de crisis prolongadas.

7.3. Reacciones adversas e interacciones

El diazepam intravenoso no suele producir depresión respiratoria, salvo cuando se ha administrado previamente fenobarbital u otros depresores del SNC. Los efectos secundarios más frecuentes de las benzodiazepinas son somnolencia, letargia y cansancio inicial que se evitan instaurando el tratamiento con dosis bajas; también puede observarse incoordinación muscular, hipotonía, ataxia y disartria, y en niños hipersalivación y broncorrea; a dosis altas pueden provocar mioclonías. Las benzodiazepinas producen también alteraciones cognitivas que en los niños afectan su desarrollo psicomotor y su rendimiento escolar.

Las benzodiazepinas no tienen interacciones farmacocinéticas importantes sobre otros fármacos, pero la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital pueden reducir sus niveles. Las benzodiazepinas potencian los efectos sedantes de otros fármacos, como fenobarbital y valproato.

7.4. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación de las benzodiazepinas es el tratamiento agudo de un estado de mal epiléptico, crisis pro-

longadas, epilepsia alcohólica, convulsiones neonatales y prevención de las convulsiones febriles. Para yugular una crisis pueden administrarse por vía intravenosa de 5 a 10 mg en niños pequeños y de 10 a 20 mg en niños mayores y adultos de diazepam o de 0,5 a 1 mg de clonazepam, pero su acción es corta (30-60 min); cuando se precisa una acción más prolongada, pueden utilizarse dosis múltiples de diazepam o clonazepam, una infusión continua de diazepam o recurrir al lorazepam, a dosis de 4 a 10 mg, cuyo efecto puede prolongarse 12 horas.

En el tratamiento crónico de la epilepsia, el clonazepam y el clobazam se utilizan como coadyuvantes de otros fármacos (con frecuencia, el valproato) en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas con mioclonías y ausencias, el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut; también pueden utilizarse como coadyuvantes de otros antiepilépticos en el tratamiento de fases de descompensación de las epilepsias parciales. En cualquier caso debe recordarse que suele desarrollarse tolerancia a su efecto antiepiléptico en la mayoría de los pacientes a partir de los 3 meses, aunque en algunos casos se mantiene la eficacia un año.

La dosis de clonazepam es de 0,5 a 1 mg/día en recién nacidos, de 1,5 a 3 mg/día en niños pequeños, de 3 a 6 mg/día en niños escolares y de 4 a 8 mg/día en el adulto, repartida en 2 o 3 tomas. El intervalo óptimo del clonazepam es de 30 a 60 ng/ml, aunque hay pacientes que responden a 10 ng/ml y otros que requieren 150 ng/ml; los efectos secundarios son más frecuentes con niveles por encima de 100 ng/ml y por encima de 200 ng/ml puede producir mioclonías. La dosis de clobazam en el adulto es de 10 mg/día, que puede aumentarse hasta 30 mg/día repartidos en una o dos tomas.

III. ANTIEPILÉPTICOS NUEVOS

Los antiepilépticos nuevos se han desarrollado de una forma menos empírica y basada más en el intento de modificar el tono de los neurotransmisores especialmente implicados en la epilepsia, es decir, facilitar el tono GABAérgico o reducir el tono glutamatérgico. En conjunto se caracterizan por su eficacia en las epilepsias parciales resistentes a otros tratamientos, pero algunos son eficaces en epilepsias difíciles de tratar, como el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de West. Estos antiepilépticos de tercera generación tienen una buena tolerabilidad (aunque algunos dan lugar a reacciones idiosincrásicas graves) y porque tienen muchas menos interacciones con otros fármacos que los antiepilépticos de primera generación. Por el momento, no se ha establecido su papel como primera opción de tratamiento y su principal indicación es como coadyuvantes de los antiepilépticos de segunda generación (carbamazepina y valproato) en los casos resistentes, en lugar de los antiepilépticos de primera generación (fenobarbital y fenitoína) que tienen más interacciones y son peor tolerados.

1. Felbamato

El felbamato es un derivado del meprobamato con un espectro relativamente amplio ya que es eficaz frente a las convulsiones provocadas por electroshock máximo y pentilentetrazol en animales y frente a las crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas en la especie humana. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero al parecer inhibe los canales de sodio, antagoniza la acción del ácido glutámico, fijándose al sitio glicina del receptor NMDA y a altas concentraciones puede facilitar la acción GABAérgica.

Se absorbe por vía oral rápida y completamente (tabla 29-3). El 25 % se une a las proteínas del plasma; un 50 % se elimina por metabolismo (hidroxilación y conjugación) y el otro 50%, por la orina de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de unas 20 horas, pero los inductores pueden reducirla a 13 horas.

Las reacciones adversas dosis-dependientes más características son diplopía, insomnio, visión borrosa, cefaleas, vértigo y ataxia, así como anorexia, náuseas y vómitos, que se observan especialmente al comienzo del tratamiento, por lo que debe instaurarse gradualmente; las náuseas son consecuencia más de su acción excitadora sobre el SNC que de una acción irritativa directa; las reacciones adversas son más frecuentes en politerapia que en monoterapia y pueden mejorar reduciendo la dosis de los otros antiepilépticos. Durante el tratamiento crónico, las reacciones adversas más frecuentes son el insomnio y la pérdida de peso, así como mayor incidencia de infecciones del sistema respiratorio. El felbamato produce reacciones idiosincrásicas graves, como anemia aplásica (1:5.000) y hepatotoxicidad, por lo que su utilización está restringida a casos graves resistentes a otros tratamientos.

Tiene numerosas interacciones con otros antiepilépticos: aumenta las concentraciones de fenobarbital, fenitoína y valproato, requiriendo reducir sus dosis; es el único antiepiléptico que aumenta las concentraciones de valproato; asimismo reduce el nivel de carbamazepina, pero aumenta el de 10,11-epoxi-carbamazepina. A su vez, el nivel de felbamato es reducido por la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína (requiriendo dosis mayores de felbamato) y es ligeramente reducido por la gabapentina.

Aunque ha demostrado ser eficaz en la epilepsia parcial en monoterapia y asociado a otros antiepilépticos, su uso se ha restringido por el riesgo de reacciones idiosincrásicas. Su principal indicación es el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut como coadyuvante de otros antiepilépticos, especialmente cuando hay crisis atónicas, y como coadyuvante de otros antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia parcial resistente a otros antiepilépticos (tabla 29-5). En el adulto suele empezarse con una dosis de 1.200 mg/día repartida en 3 o 4 tomas que se aumenta gradualmente a 2.400 e incluso a 3.600 mg/día (puede requerirse una dosis más alta cuando se asocia a antiepilépticos inductores, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, que cuando se asocia al valproato), reduciendo cuando sea necesario las dosis de los otros antiepilépticos. En el niño se han utilizado también dosis de unos 50 mg/kg, pero el niño puede requerir dosis por kilo mayores que el adulto para alcanzar los mismos niveles séricos. La eficacia y la toxicidad del felbamato aumenta con la dosis y aunque no se ha descrito un intervalo óptimo de niveles séricos, parece que se consigue buena eficacia con niveles por encima de 50 mg/l.

2. Gabapentina

La gabapentina es un aminoácido estructuralmente parecido al GABA que atraviesa bien la BHE (fig. 29-3), pero que no tiene un claro efecto GABAérgico. Es efi-

caz frente a las convulsiones provocadas por electroshock y pentilentetrazol en animales y frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales en la especie humana (tabla 29-2). Su mecanismo de acción no es conocido: al parecer inhibe los canales de sodio y se fija a un sitio específico cuyos ligandos endógenos son desconocidos.

Se absorbe rápidamente por vía oral y su biodisponibilidad es del 60 %; utiliza el sistema de transporte de los L-aminoácidos, que puede saturarse cuando se utilizan dosis elevadas, dando lugar a una cinética dosis-dependiente de tipo decreciente (fig. 29-4) con dosis por encima de 1.800 mg/día. Los antiácidos reducen en el 25 % su fracción de absorción. Pasa con rapidez al SNC utilizando de nuevo el sistema de transporte de los L-aminoácidos, lo que puede provocar una deficiencia de leucina, isoleucina y valina que reduzca la síntesis de ácido glutámico; esto podría explicar el retraso que se observa entre los niveles cerebrales de gabapentina y sus efectos. No se une a las proteínas del plasma y no se metaboliza, excretándose por la orina en forma inalterada. La insuficiencia renal reduce su eliminación requiriendo reducir la dosis. Su semivida es corta (5-7 horas), por lo que suele administrarse en tres tomas al día (tabla 29-3).

Sus principales reacciones adversas son dosis-dependientes afectando el SNC (somnolencia, fatiga, temblor, diplopía y vértigo) y el aparato gastrointestinal (faringitis y dispepsia); en algunos pacientes se observa aumento de peso. No se han descrito reacciones idiosincrásicas. Una de sus principales ventajas es que no influye sobre el metabolismo de otros fármacos ni su eliminación es influida por otros fármacos (tabla 29-4).

En la actualidad se utiliza asociada a otros antiepilépticos en adultos con epilepsia parcial resistente a otros tratamientos; su papel en monoterapia como primera opción de tratamiento no se ha establecido. Es bien tolerada, por lo que no es necesario instaurar el tratamiento gradualmente. Las dosis actualmente utilizadas son de 900 a 1.800 mg/día, pero en casos resistentes puede aumentarse hasta 3.600 mg/día repartidas en tres tomas al día. En los enfermos renales y en los ancianos deben utilizarse dosis menores. Su eficacia y toxicidad aumentan con la dosis y aunque no se ha descrito un intervalo óptimo de niveles séricos, parece que su eficacia aumenta con niveles por encima de 2 mg/l. También se ha sugerido que la gabapentina produce efectos psicotropos.

3. Lamotrigina

Es una feniltrazina derivada de los antimetabolitos del ácido fólico, pero su actividad antifólica es muy escasa. Tiene un espectro relativamente amplio, ya que en animales inhibe las convulsiones por electroshock máximo y por pentilentetrazol y en la especie humana es eficaz frente a crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas (tabla 29-2). Su principal mecanismo de acción es la inhibición de los canales de sodio y de las descargas de alta frecuencia; también actúa sobre los canales de calcio inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores como el ácido glutámico en el SNC.

Se absorbe muy bien por vía oral (tabla 29-3), se une a las proteínas al 55 % y se elimina principalmente por glucuronidación hepática. Este mecanismo puede ser influido por otros antiepilépticos. Su semivida de eliminación es prolongada (unas 24 horas en monoterapia), pero disminuye a 15 horas si existen inductores como la fenitoína y aumenta a 60 horas si hay inhibidores como el valproato, siendo de 24 horas cuando se asocia a un inductor más valproato.

Las reacciones adversas más frecuentes son diplopía, mareo, ataxia, cefalea, cansancio y somnolencia, pero es mejor tolerado en monoterapia que en politerapia, por lo que algunos de estos efectos secundarios pueden deberse a interacciones farmacodinámicas con otros antiepilépticos. Inicialmente, la reacción adversa más frecuente fueron los exantemas, pero su frecuencia ha disminuido al instaurar más lentamente el tratamiento; también se han descrito alteraciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson con una frecuencia de 1:1.000 en adultos y de 1:100 en niños, que es mayor que con otros antiepilépticos, como carbamazepina (1:10.000); aunque esta frecuencia basada en el pequeño número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos debe confirmarse, se ha restringido su uso en el niño a los casos resistentes a otros tratamientos. También se han descrito casos aislados de insuficiencia hepática.

La lamotrigina no influye sobre el metabolismo de otros antiepilépticos, pero sus niveles séricos son reducidos a más de la mitad por fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona, y aumentados a más del doble por el valproato (tabla 29-4).

Aunque la lamotrigina ha demostrado ser eficaz en adultos con epilepsia parcial tanto en monoterapia como en politerapia, su papel como primera opción de tratamiento frente a carbamazepina y valproato está todavía por establecer. Es útil en adultos con epilepsias parciales resistentes a otros tratamientos y podría serlo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas que presenten diferentes tipos de crisis y que sean resistentes a otros tratamientos (tabla 29-5). La lamotrigina mejora también el estado de ánimo y la sensación de control interno. El tratamiento debe instaurarse siempre de forma gradual y las dosis dependen del tratamiento asociado: en adultos y en monoterapia se empieza con 50 mg/día que se aumentan gradualmente hasta 200-400 mg/día en dos tomas; cuando se asocia a carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, se procede de igual forma, pero puede requerirse una dosis de 400-800 mg/día; cuando se asocia al valproato, debe empezarse con 25 mg/día y aumentar gradualmente hasta 100-200 mg/día. En niños debe restringirse su utilización a casos particularmente resistentes a otros tratamientos. La eficacia y la toxicidad de la lamotrigina pueden aumentar con la dosis, habiéndose sugerido un intervalo óptimo de niveles séricos de 2 a 4 mg/l que podría aumentarse hasta 10 mg/l en casos resistentes.

4. Vigabatrina

Es el γ-vinil-GABA, un aminoácido sintético derivado del GABA que se administra como mezcla racémica, aunque sólo el enantiómero S(+) es activo. La vigabatrina es

eficaz frente a crisis parciales (simples, complejas y secundariamente generalizadas) y frente a los espasmos infantiles (tabla 29-2); no es útil en las ausencias y puede mejorar y empeorar las mioclonías. La vigabatrina inhibe de forma irreversible y suicida la GABA-transaminasa que cataboliza el GABA a succilsemialdehído y ácido succínico, con una acción mayor sobre la terminación neuronal que sobre la glia (IC_{50} = 24 μM y 89 μM, respectivamente). Como consecuencia, eleva las concentraciones de GABA tanto en el cerebro como en el LCR, pero este aumento no es homogéneo ni en la intensidad alcanzada en cada estructura cerebral ni en el curso temporal con que se consigue. La vigabatrina puede facilitar la liberación de GABA en ciertas estructuras. A diferencia de otros antiepilépticos en los que la eficacia antiepiléptica aumenta con la dosis, el aumento en la dosis de vigabatrina no siempre se acompaña de un aumento de la actividad antiepiléptica.

Se absorbe bien por vía oral (tabla 29-3). No se une a las proteínas del plasma y su concentración en el LCR es el 10-15 % de la sérica. Se elimina principalmente por excreción urinaria de forma inalterada (> 80 %), por lo que las alteraciones de la función renal reducen su aclaramiento y obligan a reducir la dosis. Su semivida de eliminación es pequeña (5-8 horas), pero debido a su mecanismo de acción irreversible puede administrarse en 1 o en 2 tomas al día.

Las reacciones adversas más frecuentes son la sedación y la fatiga, seguidas de cefalea, mareo, confusión, ataxia y diplopía, que se observan especialmente al comienzo del tratamiento; también puede producir aumento de peso; es mejor tolerado en monoterapia que en politerapia, por lo que algunos de estos efectos secundarios pueden deberse a interacciones farmacodinámicas con otros antiepilépticos. En el niño puede haber signos de agitación con insomnio y cambios de la conducta. Inicialmente se observaron frecuentes alteraciones de la conducta con agresividad y psicosis que han disminuido al evitar su uso en pacientes psiquiátricos, instaurar el tratamiento gradualmente y suprimirlo igualmente de forma gradual. Por el momento, no se han descrito reacciones idiosincrásicas.

Debido a la excreción renal de la vigabatrina, no tiene interacciones sobre el metabolismo de otros fármacos y otros fármacos no afectan su eliminación. Sin embargo, la vigabatrina reduce el 25 % los niveles de fenitoína sin que se conozca el mecanismo (tabla 29-4).

Por el momento, la vigabatrina se utiliza asociada a otros antiepilépticos en pacientes con epilepsias parciales resistentes a otros tratamientos y no está establecido su papel en monoterapia como primera opción de tratamiento. La dosis diaria en el adulto es de 2 a 3 g que puede aumentarse hasta 4 g en casos resistentes. En el niño se empieza con 50 mg/kg que pueden aumentarse hasta 100 mg/kg en casos resistentes en los que se haya observado alguna respuesta con dosis menores. No se ha establecido un intervalo óptimo de niveles séricos. La vigabatrina es eficaz en los pacientes con síndrome de West, especialmente en el sintomático; su eficacia y tolerabilidad son mayores que otras opciones terapéuticas, como el valproato a dosis altas y la ACTH o corticoides, por lo que puede considerarse de primera elección (tabla 29-5); pueden requerirse dosis por encima de 100 mg/kg.

IV. OTROS ANTIEPILÉPTICOS

1. Acetazolamida

Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que tiene efectos diuréticos (v. cap. 47). La inhibición de esta enzima en el SNC (mielina, citoplasma y glia) produce una acumulación de CO_2 en el cerebro y un bloqueo del transporte de aniones que bloquean la propagación de las crisis y elevan el umbral de activación. Su eficacia antiepiléptica es moderada y es frecuente que se desarrolle tolerancia, por lo que se utiliza como coadyuvante de otros tratamientos frente a mioclonías y ausencias. Su semivida es de 10-12 horas y la dosis habitual en el adulto es de 250 mg de una a tres veces al día.

2. ACTH y corticoides

Se comentan en el capítulo 52. Su mecanismo de acción es desconocido, pero pueden aportar un beneficio a pacientes con epilepsias con pobre respuesta, como el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut. La ACTH se administra a una dosis de 150 unidades/m^2/día por vía intramuscular dividida en dos tomas durante una semana; la siguiente semana se reduce a 75 unidades/m^2/día y la siguiente se administra la misma dosis a días alternos, retirándose la ACTH gradualmente en otras 9 semanas. Aunque la ACTH es más eficaz que la prednisona, puede preferirse ésta por la posibilidad de administrarla oralmente y porque puede ser mejor tolerada; se administra a una dosis de 3 mg/kg/día, dividida en 4 tomas durante 2 semanas seguida de supresión gradual durante las 10 semanas siguientes. Tanto la ACTH como los corticoides producen numerosos efectos secundarios, por lo que sólo debe recurrirse a ellos tras el fracaso de otras posibilidades de tratamiento y en tratamientos de corta duración. Las reacciones adversas más características son síndrome de Cushing, irritabilidad e hipertensión, pero también pueden observarse sepsis, glucosuria, trastornos electrolíticos e insuficiencia cardíaca. Se han utilizado principalmente para el tratamiento del síndrome de West, pero están siendo sustituidos por el valproato a altas dosis y, más recientemente, por la vigabatrina.

3. Estiripentol

Es un etilén-alcohol que no está relacionado estructuralmente con ningún otro antiepiléptico. Su espectro parece amplio ya que incluye crisis tónico-clónicas generalizadas, parciales, ausencias y mioclonías. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, facilita la acción GABAérgica al inhibir la recaptación de GABA. Se absorbe con lentitud y pobremente (f = 30 %). El 99 % se une a las proteínas del plasma y se elimina principalmente por metabolismo. Presenta una curva de eliminación multifásica y una cinética no lineal saturable similar a la de la fenitoína. Las principales reacciones adversas dosis-dependientes son anorexia, letargia, náuseas y vómitos. Los antiepilépticos inductores aumentan su metabolismo el 30 % y, a su vez, el estiripentol inhibe el metabolismo de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, pero no el del valproato. No está comercializado en España.

4. Eterobarbo

Es el dimetoximetilfenobarbital. Puede considerarse un profármaco ya que se convierte rápidamente a fenobarbital y a N-monometoximetilfenobarbital (NMMP), que a su vez se metaboliza a fenobarbital.

Aunque el mecanismo de acción se desconoce, es probable que facilite la acción GABAérgica actuando sobre el canal de cloro del receptor $GABA_A$.

La absorción oral es rápida; sufre primer paso hepático, en el que el eterobarbo se transforma en sus metabolitos activos; como consecuencia, el eterobarbo no es detectable en plasma, mientras que sus dos metabolitos son detectables a los 5 min de la administración; el NMMP alcanza su pico a los 30 min y el fenobarbital a las 3-5 horas. La semivida del NMMP es de 4 a 6 horas. Aunque la experiencia con este nuevo antiepiléptico es limitada, parece que la existencia del NMMP consigue una eficacia similar o superior a la del fenobarbital frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, pero con una menor acción sedante de los mismos niveles de fenobarbital. En niños a los que se cambió el fenobarbital por eterobarbo se observó una mejoría de la hiperactividad y del rendimiento escolar. Esta mejor tolerabilidad se ha atribuido a la ocupación de los mismos receptores del fenobarbital por parte del NMMP. La dosis de eterobarbo sería tres veces mayor que la de fenobarbital. En cualquier caso, el papel del eterobarbo como posible sustituto del fenobarbital todavía está sin establecer. No está comercializado en España.

5. Fosfenitoína

Es la 3-fosforiloximetilfenitoína disódica. Es un profármaco de la fenitoína más soluble que ésta que se transforma en el organismo a fenitoína con una semivida de 33 min. Su espectro, mecanismo de acción, características farmacocinéticas, toxicidad e interacciones corresponden a las de la fenitoína. La fosfenitoína no plantea los problemas descritos para la fenitoína cuando se administra por vía intravenosa y su principal utilidad es facilitar la administración intravenosa de la fenitoína en el estado de mal epiléptico, pero el retraso que implica la transformación de la fosfenitoína en fenitoína puede impedir que se consiga un efecto más rápido que con la actual administración de fenitoína. También puede utilizarse por vía intravenosa o intramuscular, a las mismas dosis que la fenitoína, en los pacientes en los que no se pueda utilizar la vía oral. No está comercializada en España.

6. Oxcarbazepina

Es un cetoanálogo de la carbamazepina que puede considerarse un profármaco ya que se metaboliza rápidamente a 10,11-dihidroxicarbazepina, el metabolito activo al que debe su actividad. La oxcarbazepina y su metabolito tienen un espectro similar al de la carbamazepina, de la que se diferencian principalmente por sus características farmacocinéticas. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se supone que inhibe los canales de sodio de forma similar a la carbamazepina.

Su absorción oral es rápida ($t_{máx}$ = 1-2 horas) y completa (f = 96 %). La oxcarbazepina alcanza la concentración máxima en 1 hora y es indetectable a las 3 horas. La hidroxicarbazepina tiene un volumen de distribución de 0,3 l/kg, se une a las proteínas del plasma el 40 %, se elimina por glucuronidación (45 %) y excreción renal de forma inalterada (45 %), por lo que no tiene influencia sobre el metabolismo de otros fármacos, pero su metabolismo puede ser inducido por carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. Su semivida de eliminación es de 14 a 26 horas, pero es reducida a 8 horas cuando se asocia a antiepilépticos inductores.

La oxcarbazepina produce menos reacciones adversas que la carbamazepina sobre el SNC y también al parecer produce menos reacciones alérgicas; las más frecuentes son somnolencia, cefalea, diplopía, ataxia y nistagmo; los exantemas por carbamazepina sólo son cruzados con oxcarbazepina en el 25 % de los pacientes; sin embargo, produce los mismos efectos hiponatrémicos que la carbamazepina.

La oxcarbazepina no influye sobre los niveles séricos de otros antiepilépticos u otros fármacos, pero reduce los niveles de los anticonceptivos orales. A su vez, los niveles de hidroxicarbazepina son reducidos por la fenitoína y el fenobarbital.

La oxcarbazepina podría ser una buena opción a la carbamazepina en el tratamiento de las epilepsias parciales cuando se vaya a utilizar en politerapia y cuando se vaya a utilizar en pacientes tratados con fármacos en los que la acción inductora de la carbamazepina pueda reducir su eficacia. En el adulto se recomienda empezar con una dosis de 300 mg/día y aumentarla gradualmente hasta 600-1.200 mg/día en monoterapia, y con una dosis de 900-3.000 mg/día en politerapia con inductores, repartida en 2 o 3 tomas. En niños se recomienda comenzar con 10 mg/kg/día y aumentar la dosis de forma gradual hasta 30 mg/kg/día. No está comercializada en España.

7. Tiagabina

Es eficaz frente a crisis tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales. Aumenta la concentración cerebral de GABA en la sinapsis inhibiendo de forma intensa y específica la recaptación neuronal y glial del GABA.

Su absorción oral es rápida ($t_{máx}$ = 1-2 horas) y completa (f = 100 %), se une en el 96 % a las proteínas del plasma, se elimina principalmente por metabolismo hepático (> 95 %) y presenta circulación enterohepática. Su semivida de eliminación es de 5 a 13 horas, por lo que debe administrarse en 3 o 4 tomas al día, disminuye cuando se asocia a antiepilépticos inductores y se alarga en el enfermo hepático.

Las reacciones adversas dosis-dependientes son sedación, cefaleas, cansancio y vértigo, pero no parece que afecte la función cognitiva ni se han descrito reacciones idiosincrásicas. La tiagabina no parece que influya en los niveles séricos de otros antiepilépticos, pero sus niveles séricos son reducidos por la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, y no pueden descartarse interacciones en la unión a las proteínas del plasma.

Por el momento, la tiagabina ha demostrado ser eficaz en adultos con epilepsias parciales resistentes a otros tratamientos, habiéndose probado dosis de 16, 32 y 56 mg/día, pero su papel en relación con otros antiepilépticos no se ha definido. No está comercializada en España.

8. Topiramato

El topiramato es estructuralmente distinto de otros antiepilépticos. Es eficaz frente a crisis tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales y en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Su mecanismo de acción es desconocido, pero al parecer actúa inhibiendo los canales de sodio.

Su absorción oral es buena ($t_{máx}$ = 2-3 horas y f = 81 %), tiene un volumen de distribución de 0,7 l/kg, se une a las proteínas en el 17 % y se elimina en parte por metabolismo (40 %) y en parte por excreción renal de forma inalterada (60 %). Su semivida de eliminación es de 20 a 30 horas.

Sus reacciones adversas dosis-dependientes más frecuentes son cansancio, diarrea, vértigo, ataxia y parestesias. No parece que influya en los niveles séricos de otros antiepilépticos, pero otros antiepilépticos, como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, y en menor proporción el valproato, reducen sus niveles.

El topiramato puede ser útil en pacientes con epilepsias parciales y en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut resistentes a otros tratamientos a una dosis de 500 mg/día, pero su papel en relación con otros antiepilépticos no se ha definido. No está comercializado en España.

9. Remacemida

Es un derivado de la difeniletilacetamida. El estereoisómero (–) es más potente que el (+). Su mecanismo de acción es desconocido, pero se ha sugerido que antagoniza el efecto del ácido glutámico por acción no competitiva sobre el canal del receptor NMDA. Se absorbe rápidamente ($t_{máx}$ = 1-2 horas) y se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 4 horas) principalmente por conjugación, formándose un metabolito activo desglicinado al que debe gran parte de su efecto, por lo que puede considerarse la remacemida como un profármaco. La semivida del metabolito es de 12 a 24 horas. Las reacciones adversas dosis-dependientes más frecuentes son aturdimiento, vértigo y trastornos gastrointestinales. Los antiepilépticos inductores, como carbamazepina, fenitoína o fenobar-

bital, reducen los niveles séricos de remacemida en el 70-80 % y los del metabolito activo en el 18-30 %. Aunque todavía en fase de investigación, parece que es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales. No está comercializada en España.

10. Zonisamida

Es un derivado sulfonamídico cuyo patrón de actividad es similar al del ácido valproico. Es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales. Tiene un espectro amplio sobre convulsiones tónico-clónicas, crisis parciales, ausencias, mioclonías y crisis atónicas. Inhibe los canales de sodio y los canales de calcio T talámicos. Se absorbe bien con un $t_{máx}$ de 4-6 horas. Se elimina en parte por metabolismo y en parte por el riñón de forma inalterada (30 %). Su semivida es de 60 horas y su cinética puede ser no lineal de tipo saturable similar a la de la fenitoína (fig. 29-4). Produce sedación, ataxia, anorexia, náuseas y pérdida de memoria, así como litiasis renal (0,2 %) que ha restringido su utilización. Aumenta el nivel sérico de carbamazepina. Puede ser útil en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial y parece que también puede serlo en pacientes con epilepsia mioclónica. No está comercializada en España.

V. SELECCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

La elección de antiepiléptico se basa principalmente en el espectro y en la eficacia (tabla 29-2), pero cuando la eficacia es similar, la elección del fármaco debe valorar la posibilidad de reacciones adversas e interacciones, la comodidad de administración y las peculiaridades de su utilización en circunstancias especiales, así como el coste del tratamiento. En función de todos estos principios se ha establecido el criterio de elección que se indica en la tabla 29-5.

La experiencia demuestra que, una vez instaurado un tratamiento antiepiléptico, es difícil y a veces arriesgado cambiarlo, incluso cuando se considera que no es el más adecuado, por lo que la elección inicial y cada cambio que se realice deben ser bien valorados.

1. Monoterapia o politerapia

El 60 % de los pacientes (50-80 % dependiendo del tipo de crisis) responden bien al tratamiento inicial con un solo fármaco a dosis terapéuticas y en 1-2 tomas al día, pudiendo realizar una vida totalmente normal sin crisis y sin efectos secundarios. La monoterapia reduce el riesgo de toxicidad dosis-dependiente e idiosincrásica, de interacciones y de incumplimiento terapéutico, por lo que debe utilizarse siempre que sea posible. No obstante, queda el 40 % de pacientes en los que la monoterapia no consigue suprimir completamente las crisis o lo hace a costa de efectos secundarios inaceptables, en los que suele recurrirse a la politerapia, aunque sólo el 10-15 % de los pacientes se benefician de ella. Los pacientes que no responden a un antiepiléptico pueden responder a otro, por lo que deberían probarse todos los posibles, pero la probabilidad de que los pacientes que no han respondido a tres antiepilépticos en monoterapia respondan a otros es muy pequeña. Los nuevos antiepilépticos (que suelen asociarse a otros) reducen la frecuencia de crisis a la mitad en el 25-50 % de los pacientes, pero sólo las suprimen en el 10 %. Es importante suprimir los antiepilépticos ineficaces para evitar una escalada en el número y la dosis de antiepilépticos que aumente la toxicidad sin aportar un claro beneficio.

2. Selección del antiepiléptico

a) Eficacia. La eficacia de un antiepiléptico depende del tipo de epilepsia, del tipo de crisis y de su gravedad. Por *tipo de crisis* hay antiepilépticos de amplio espectro, como las benzodiazepinas, felbamato, lamotrigina y valproato que son eficaces frente a la mayor parte de crisis. Otros antiepilépticos tienen un espectro más reducido frente a crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas (carbamazepina, fenitoína, gabapentina y vigabatrina) o frente a ausencias típicas (etosuximida). La eficacia de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato frente a crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, y la de valproato y etosuximida frente a ausencias, es similar, por lo que la elección de antiepiléptico depende de otros criterios. Otras crisis, como las atónicas o los espasmos infantiles, son más resistentes al tratamiento (tabla 29-2).

Por *tipo de epilepsia*, las epilepsias generalizadas idiopáticas responden muy bien al tratamiento, consiguiéndose suprimir las crisis en el 70-90 % de los pacientes con dosis relativamente moderadas. En las epilepsias generalizadas secundarias, la respuesta es peor, con un alto porcentaje de pacientes en los que no se puede suprimir las crisis ni recurriendo a politerapia a dosis altas. En las epilepsias parciales idiopáticas, como la epilepsia centrotemporal o rolándica, el pronóstico es bueno, por lo que puede optarse por no instaurar tratamiento y si se instaura, deben evitarse fármacos o dosis innecesarias que den lugar a reacciones adversas. En las epilepsias parciales secundarias se consigue suprimir las crisis en el 80 % de los pacientes (50 % con el primer antiepiléptico en monoterapia y el 30 % restante con otro antiepiléptico en monoterapia); en el 20 % restante se recurre a la biterapia que puede suprimir las crisis en el 10 % de estos pacientes resistentes; es frecuente que las convulsiones generalizadas respondan a niveles menores que las parciales. Los pacientes con crisis parciales resistentes a tres antiepilépticos en monoterapia y dos asociaciones deben evaluarse para cirugía.

En cuanto a la *gravedad*, los casos leves suelen responder a niveles menores que los graves. La eficacia de la mayor parte de los antiepilépticos aumenta con la dosis (excepto la de la vigabatrina), por lo que los pacientes que no han respondido a niveles bajos pueden hacerlo con niveles altos.

b) Tolerabilidad. Los antiepilépticos suelen ser bien tolerados cuando se utilizan en monoterapia a dosis moderadas, pero las reacciones adversas pueden obligar a cambiar de antiepiléptico en el 5-10 % de los pacientes. Se considera que tienen una alta incidencia de reacciones adversas los antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas, fenobarbital y primidona) y la fenitoína en los niños y las mujeres adultas; intermedia la carbamazepina, el felbamato, el valproato y la fenitoína en varones adultos, y baja la gabapentina, la lamotrigina y la vigabatrina.

Toxicidad aguda. La mayor parte de las reacciones adversas producidas por los antiepilépticos son de tipo A, dosis-dependientes y predecibles. Esta toxicidad puede evitarse en gran parte utilizando monoterapia a dosis bajas y monitorizando los niveles séricos. Con frecuencia se debe a un uso inadecuado de los antiepilépticos sea por un comienzo demasiado brusco del tratamiento, uso de dosis inadecuadas, ajuste incorrecto de la dosis o interacciones insospechadas; en otros casos se deben a sobredosis voluntaria o accidental. Los más frecuentes, como las alteraciones neuropsicológicas y gastrointestinales, son comunes para la mayor parte de los antiepilépticos clásicos y nuevos, por lo que en politerapia se suman y puede ser difícil saber cuál es el agente causal. Debe evitarse la asociación de antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas y fenobarbital) o que produzcan incoordinación (carbamazepina y fenitoína).

Toxicidad crónica. Se observa cuando se prolonga el tratamiento con dosis altas (p. ej., en pacientes resistentes). Suele confundirse con otras enfermedades y pasa inadvertida si no se piensa en ella. Deben evitarse especialmente los trastornos cognitivos, ya que afectan el desarrollo psicomotor del niño y la actividad profesional y social del adulto.

Reacciones adversas graves idiosincrásicas. Aunque la frecuencia global de reacciones idiosincrásicas es del 6 % (de las que el 80 % son exantemas), éstas suelen ser de carácter leve y por ello no se requiere modificar el tratamiento. Sin embargo, todos los antiepilépticos pueden producir ocasionalmente reacciones idiosincrásicas graves (1 de cada 40.000 pacientes expuestos) que obligan a suspender la medicación y requieren atención inmediata. Las más características son las alteraciones cutáneas (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-

Johnson y síndrome de Lyell), discrasias sanguíneas (leucopenia, trombopenia, anemia megaloblástica y anemia aplásica) y hepatitis. Las reacciones idiosincrásicas suelen aparecer en los 3 primeros meses y pueden ser de origen alérgico, autoinmunológico, o debidas a patrones metabólicos anómalos que provocan la acumulación de metabolitos tóxicos. No guardan una clara relación con la dosis o el nivel sérico, por lo que son difíciles de predecir y evitar. Es importante instruir adecuadamente al paciente para facilitar su detección precoz.

c) Efectos teratógenos. El riesgo de malformaciones en hijos de mujeres epilépticas tratadas con antiepilépticos es 2-3 veces mayor que en la población general. No obstante, no está claro cuánto depende de la epilepsia (o de la causa que la provoca) y cuánto de la medicación. Los efectos teratógenos más característicos son el síndrome fetal por antiepilépticos (que pueden producirlo todos y es más frecuente a dosis altas y en politerapia) y las alteraciones del tubo neural que se ha descrito especialmente con valproato y carbamazepina. En las mujeres en edad fértil debe utilizarse monoterapia a las menores dosis posibles. Para evitar las alteraciones del tubo neural se recomienda administrar ácido fólico en torno al momento de la concepción, y controlar el embarazo mediante ecografía y determinación de α_1-fetoproteína en líquido amniótico.

d) Interacciones. Las interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos son frecuentes y clínicamente relevantes. Se deben a inducción enzimática sobre el citocromo P-450 que tiende a reducir los niveles y los efectos de otros fármacos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona), a inhibición enzimática que tiende a aumentar los niveles y los efectos de otros fármacos (p. ej., valproato) y al desplazamiento en la unión a proteínas que produce una disociación entre el nivel sérico total y el efecto (p. ej., de la fenitoína). Los nuevos antiepilépticos tienen en general menos interacciones, con la excepción del felbamato; algunos no tienen interacciones porque se eliminan por el riñón (gabapentina y vigabatrina), y otros no influyen en el metabolismo de otros antiepilépticos aunque son influidos por ellos (lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina y topiramato). Con frecuencia es difícil predecir la intensidad e incluso la dirección de cada interacción, y pueden tardar en manifestarse el tiempo necesario para que se alcance el nuevo nivel estable. Las consecuencias clínicas dependen de la intensidad de la interacción y del intervalo de niveles que se esté manejando. La existencia de enfermedad renal y hepática aumenta el riesgo de toxicidad de la interacción. El riesgo de una interacción farmacocinética no es motivo para evitar una asociación, pero es conveniente controlarla mediante la monitorización de los niveles séricos.

3. Vía y pauta de administración

a) Administración oral. La dosis diaria depende del peso, de la edad del paciente y de la coadministración de otros antiepilépticos. Conviene llegar a la dosis definitiva de forma gradual y separar los aumentos posteriores lo suficiente como para alcanzar el nuevo nivel estable y valorar los efectos terapéuticos y tóxicos. El *número de tomas al día* depende del mecanismo de acción, la velocidad de eliminación y las reacciones adversas relacionadas con la toma. La mayor parte de los antiepilépticos se administran en dos tomas al día. El fenobarbital, el valproato y la lamotrigina se pueden dar en una toma al día para mejorar el cumplimiento. La carbamazepina, la primidona, las benzodiazepinas, el felbamato y en algunas ocasiones el valproato pueden requerir tres tomas para reducir los efectos secundarios relacionados con la toma cuando las fluctuaciones son excesivas. Los preparados de *absorción mantenida* de carbamazepina y de valproato reducen las fluctuaciones de los niveles séricos y pueden reducir los efectos secundarios relacionados con la toma. La vía oral puede utilizarse para administrar *dosis de carga* de fenitoína o fenobarbital en situaciones moderadamente urgentes, excepto en el recién nacido en quien está reducida la absorción oral. La dosis de carga es igual que por vía intravenosa, pero suele fraccionarse en varias tomas.

b) Administración intravenosa. Se utiliza para administrar benzodiazepinas, fenitoína, fenobarbital o valproato en el tratamiento agudo de una convulsión prolongada o un estado de mal epiléptico. El diazepam debe administrarse lentamente (2-5 mg/min) para evitar el riesgo de depresión respiratoria, sobre todo si el paciente ha tomado previamente fenobarbital. Para prolongar la breve acción del diazepam pueden administrarse inyecciones repetidas o una infusión continua en suero glucosado en lugar de suero salino para evitar su precipitación. La fenitoína también se administra lentamente (< 50 mg/min) para evitar el riesgo de trastornos cardiovasculares relacionados con ella y con el propilenglicol que se utiliza como disolvente; la precipitación de la fenitoína puede producir niveles más bajos por vía intravenosa que oral; para evitarla debe utilizarse suero salino en lugar de glucosado, mantenerse el recipiente cerrado y utilizar la fenitoína antes de 2 horas desde su preparación, no mezclándola con sustancias acidificantes. La fosfenitoína puede facilitar la administración parenteral. El fenobarbital también puede precipitar, debe ser fenobarbital sódico, diluirse 1:10, evitar una dilución excesiva y no mezclarlo con acidificantes, administrándolo a menos de 100 mg/min para reducir el riesgo de depresión respiratoria, especialmente si ha recibido previamente benzodiazepinas. El único preparado de fenobarbital parenteral comercializado en España es para administración intramuscular, siendo urgente disponer de un preparado para administración intravenosa. La vía intravenosa puede utilizarse como opción a la oral para administrar fenitoína, fenobarbital y valproato en pacientes quirúrgicos, en coma o con vómitos.

c) Administración rectal e intramuscular. La vía rectal se utiliza para administrar benzodiazepinas en la prevención de las convulsiones febriles. También se puede utilizar para administrar valproato (solución oral diluida con igual o doble volumen de agua) y fenobarbital (solución parenteral) en casos en que no se pueda utilizar la vía oral, pero su lenta absorción no la hace adecuada para situaciones urgentes. La vía intramuscular puede utilizarse para administrar fenobarbital en neonatos menores de 6 semanas en los que la absorción oral está muy reducida y en pacientes quirúrgicos, pero la absorción es lenta (> 2 horas), por lo que tampoco es adecuada para situaciones urgentes.

4. Instauración y cambio de tratamiento

El tratamiento con la mayor parte de los antiepilépticos debe iniciarse con una dosis baja (de la cuarta parte a la mitad de la dosis total prevista), aumentándola paulatinamente cada 3-15 días (en función de la tolerabilidad) hasta conseguir un control de las crisis o alcanzar la dosis total inicialmente prevista. El efecto terapéutico y tóxico de esta dosis debe evaluarse una vez alcanzada una situación estable, habitualmente al mes de tratamiento. Si la dosis total prevista inicialmente no es eficaz o se sospecha toxicidad, deben controlarse los niveles séricos para ajustarla. Una vez ajustada la dosis (también de forma gradual), debe evaluarse de nuevo la respuesta tras un mes de tratamiento. Para sustituir un antiepiléptico por otro debe asociarse el segundo antiepiléptico a dosis bajas, aumentando progresivamente la dosis de acuerdo a la tolerabilidad del segundo antiepiléptico y si es más eficaz que el primero, se intentará retirar el anterior (el fenobarbital y las benzodiazepinas de forma lenta para evitar el síndrome de abstinencia) para dejar monoterapia con el nuevo.

5. Información que debe darse al paciente sobre el tratamiento

El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad y el papel del tratamiento, para conseguir su colaboración y un buen cumplimiento terapéutico. Como toda enfermedad crónica que requiere controles periódicos y en ocasiones cambios frecuentes de tratamiento, es importante conseguir una buena relación médico-paciente. Es particularmente importante insistir en la importancia de que tomen correctamente la medicación, que eviten factores desencadenantes de las crisis y que eviten el alcohol.

6. Control del tratamiento antiepiléptico

a) Control de la eficacia y toxicidad del tratamiento farmacológico. Al principio del tratamiento, los controles deben ser frecuentes. El pri-

mer control debe hacerse al mes de tratamiento para ajustar la dosis en caso de ineficacia, vigilar la aparición de reacciones adversas e insistir en la importancia del cumplimiento terapéutico; después, si la evolución es buena, pueden realizarse cada 6-12 meses. El registro de las crisis en un calendario facilita la comparación de la eficacia de cada tratamiento y la eliminación de los que no aportan un claro beneficio. Al comienzo del tratamiento conviene realizar un hemograma (carbamazepina, felbamato y valproato) y valorar las transaminasas hepáticas (valproato y felbamato). Después es poco útil el control rutinario de estos parámetros, salvo cuando lo aconsejen los datos anamnésicos y clínicos de alarma como somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, fiebre o exantema cutáneo, ya que muchos pacientes presentan una discreta neutropenia con carbamazepina o fenitoína, trombopenia con valproato o elevación de las transaminasas con fármacos inductores y valproato que no requieren cambios del tratamiento. Por el contrario, la aparición de signos de alarma acompañados de una leucopenia inferior a 2.000/mm^3, una trombopenia inferior a 100.000/mm^3 o unas transaminasas 3 veces superiores a lo normal aconsejan retirar el antiepiléptico.

b) Monitorización de los niveles séricos. Es particularmente útil para ajustar la dosis al comienzo del tratamiento (especialmente con la fenitoína por su cinética saturable) y cuando se utilizan en politerapia para valorar las interacciones. También se monitorizan los niveles cuando se sospecha incumplimiento (p. ej., tras un tiempo prolongado sin crisis o cuando se utilicen más de dos tomas al día), cuando el tratamiento no es eficaz a pesar de utilizar dosis terapéuticas y cuando se sospecha toxicidad (especialmente para prevenir la toxicidad larvada de la fenitoína o del fenobarbital y, en politerapia, para conocer el agente causal).

Las determinaciones deben realizarse cuando el paciente lleve más de un mes de tratamiento, ya que, aunque el valproato, la primidona, la carbamazepina y la fenitoína a niveles bajos alcanzan el nivel estable antes de una semana, es conveniente esperar un mes para observar los efectos diferidos del valproato, para que se alcance el nivel estable de fenobarbital derivado de la primidona, para que se estabilice la autoinducción de la carbamazepina y porque no sabemos si la fenitoína va a producir niveles altos o bajos (tabla 29-3). Cuando se sospeche incumplimiento, ineficacia o toxicidad, debe realizarse la determinación antes de tomar medidas como una dosis de carga o la supresión de la medicación. La extracción debe realizarse antes que tome la dosis de la mañana (unas 12 horas después de la dosis de la noche), especialmente en el caso del valproato, la primidona y la carbamazepina, en los que hay notables fluctuaciones debido a su rápida eliminación. La muestra debe acompañarse de una hoja de petición donde se recojan los datos sobre el paciente, enfermedad, tratamiento y obtención de la muestra necesarios para interpretar el nivel y orientar el tratamiento.

7. Supresión del tratamiento

Algunos tipos de epilepsia, como la epilepsia por ausencia o la epilepsia centrotemporal, tienen buen pronóstico y desaparecen espontáneamente. En otras puede intentarse suprimir la medicación tras 2-5 años sin crisis, con un porcentaje de recidivas del 60 % en adultos y del 30 % en niños. En los casos resistentes en que no se ha conseguido suprimir las crisis, el tratamiento debe prolongarse toda la vida.

La supresión debe hacerse siempre de forma gradual, empezando por los más tóxicos y dejando el tiempo suficiente para valorar la mínima dosis eficaz con que debe reanudarse el tratamiento en caso de que reaparezcan las crisis. Esta supresión debe ser particularmente lenta en el caso del fenobarbital, primidona y benzodiazepinas para evitar el riesgo de convulsiones por síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. ¿Se puede individualizar la elección de antiepiléptico en base a su mecanismo de acción? *Rev Neurol (Barc)* 1994; 22: 358-364.

Armijo JA. ¿Qué fármacos deben seleccionarse en cada tipo de epilepsia? *Rev Neurol (Barc)* 1997; 25: 356-366.

Armijo JA, Herranz JL. Toxicidad de los fármacos antiepilépticos. *Neurología* 1989; 4: 88-102.

Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients (I y II). *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 257-286 y 341-369.

Bebin M, Bleck TP. New anticonvulsant drugs: focus on flunarizine, fosphenytoin, midazolam and stiripentol. *Drugs* 1994; 48: 153-171.

Beghi E, Perucca E. The management of epilepsy in the 1990s. Acquisitions, uncertainties and priorities for future research. *Drugs* 1995; 49: 680-694.

Bourgeois BFD. Antiepileptic drugs in pediatric practice. *Epilepsia* 1995; 36 (supl 2): 34-45.

De Ponti F, Lecchini S, Cosentino M, Castelletti CM, Malesci A, Frigo GM. Immunological adverse effects of anticonvulsants. What is their clinical relevance? *Drug Saf* 1993; 8: 235-250.

Eadie MJ. Formation of active metabolites of anticonvulsant drugs: a review of their pharmacokinetic and therapeutic significance. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 27-41.

Elwes RDC, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 403-415.

Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995; 45 (supl 2): 12-6.

Gram L. Pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37(supl 6): 12-6.

Joffe RT, Calabrese JR. *Anticonvulsants in mood disorders.* Nueva York: Marcel Dekker, 1994.

Langtry HD, Wagstaff AJ. Management of epilepsy: defining the role of lamotrigine. *Dis Manage Health Outcomes* 1997; 1: 254-270.

Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs,* 4.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1995.

Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35 (supl 4): 19-28.

Macdonald RL, Meldrum BS. Principles of antiepileptic drug action. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs,* 4.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1995.

Mattson RH. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (supl 2): 13-26.

Oxley J, Janz D, Meinardi H, eds. *Chronic toxicity of antiepileptic drugs.* Nueva York: Raven Press, 1983.

Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs: a review of clinically significant drug interactions. *Drug Saf* 1993; 9: 156-184.

Patsalos PN, Sander JWAS. Newer antiepileptic drugs: towards an improved risk-benefit ratio. *Drug Saf* 1994; 11: 37-67.

Perucca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs: focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 29-46.

Porter RJ. How to use antiepileptic drugs. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs,* 4.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1995.

Resor SR, Kutt H, eds. *The medical treatment of epilepsy.* Nueva York: Marcel Dekker, 1992.

Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 47-493.

Schmidt D, ed. *Adverse effects of antiepileptic drugs.* Nueva York: Raven Press, 1982.

Schmidt D, Krämer G. The new anticonvulsant drugs: implications for avoidance of adverse effects. *Drug Saf* 1994; 11: 422-431.

Trimble MR. Anticonvulsant-induced psychiatric disorders: the role of forced normalization. *Drug Saf* 1996; 15: 159-166.

Trimble MR, ed. *New anticonvulsants: advances in the treatment of epilepsy.* Chichester: John-Wiley & Sons, 1994.

Troupin AS. Dose-related adverse effects of anticonvulsants. *Drug Saf* 1996; 14: 299-328.

30

Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos

A. Pazos y *J. Pascual*

I. PRINCIPIOS GENERALES

Entre las diversas funciones que tienen los ganglios basales, no todas bien definidas, destaca su capacidad de controlar la actividad motora; por lo tanto, sus enfermedades se expresan por una pobreza de movimientos con rigidez muscular, *síndromes acinético-rígidos,* o bien por un exceso de movimientos involuntarios anormales, *síndromes discinéticos.* Entre los síndromes acinético-rígidos se encuentran la enfermedad de Parkinson y los diversos tipos de parkinsonismo (sintomático o yatrogénico), las atrofias multisistémicas, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Wilson y otras enfermedades degenerativas. Los síndromes discinéticos comprenden los temblores (no parkinsonianos), las coreas, las mioclonías, los tics y las distonías.

1. Morfología funcional de los ganglios basales

Dentro de la arquitectura de los ganglios basales, es el neoestriado (núcleo caudado y putamen) el que recibe la mayor parte de las aferencias que llegan desde diversas áreas y núcleos (fig. 30-1): fundamentalmente, de múltiples áreas de la corteza cerebral (prefrontales, motoras y somatosensoriales), de los núcleos talámicos intralaminares de la línea media y de la zona compacta de la sustancia negra; entre las restantes aferencias al estriado se encuentran las que provienen de los núcleos del rafe en el tronco del encéfalo. A su vez, el estriado emite su información mayoritariamente hacia los núcleos ventrales del tálamo y diversas regiones de la corteza cerebral. Esta información se canaliza a través de la parte interna del globo pálido y la zona reticular de la sustancia negra (ambas áreas similares en estructura y función), bien directamente o bien indirectamente realizando una conexión intermedia en el núcleo subtalámico. Además, la zona reticular de la sustancia negra proyecta al tubérculo cuadrigémino superior y a la formación reticular. De este modo, la información motórica que nace en áreas corticales es modulada a su paso por el complejo estriopalidal, merced a sus proyecciones hacia el tálamo y el tronco cerebral, y a las conexiones de estas estructuras con la corteza motora y con el aparato espinal.

Desde el punto de vista neuroquímico (fig. 30-1), muchas de las fibras corticoestriadas son de naturaleza glutamatérgica y excitadora, mientras que la naturaleza de las talamoestriadas no se conoce bien. En cuanto a la importante aferencia nigroestriada, es de naturaleza dopaminérgica y se origina en las neuronas pigmentadas de la zona compacta. El estriado recibe, además, influencias de carácter serotonérgico desde los núcleos del rafe.

Dada la enorme riqueza del estriado en GABA, no es sorprendente que las vías eferentes del estriado al globo pálido y a la zona reticular de la sustancia negra sean fundamentalmente de carácter GABAérgico, inhibidor, aunque también se han identificado diversos neuropéptidos, como la sustancia P y los péptidos opioides. Las principales vías desde el globo pálido y la sustancia negra hacia el tálamo y el tronco del encéfalo son también de carácter GABAérgico. De esta forma, la eferencia directa da lugar a un circuito de dos vías inhibidoras consecutivas que resulta finalmente en una acción activadora cortical. En cambio, la vía indirecta genera una acción final inhibidora, debido al circuito intermedio del núcleo subtalámico, que es excitador. Por su parte, las vías estrionígricas controlan las neuronas dopaminérgicas de la zona compacta, ejerciendo así un *feedback* de control nigro-estrío-nígrico.

El 1 % de las neuronas del estriado son de naturaleza colinérgica. Las neuronas colinérgicas estriatales son interneuronas, esto es, no se proyectan. Una parte de estas neuronas al parecer están intercaladas

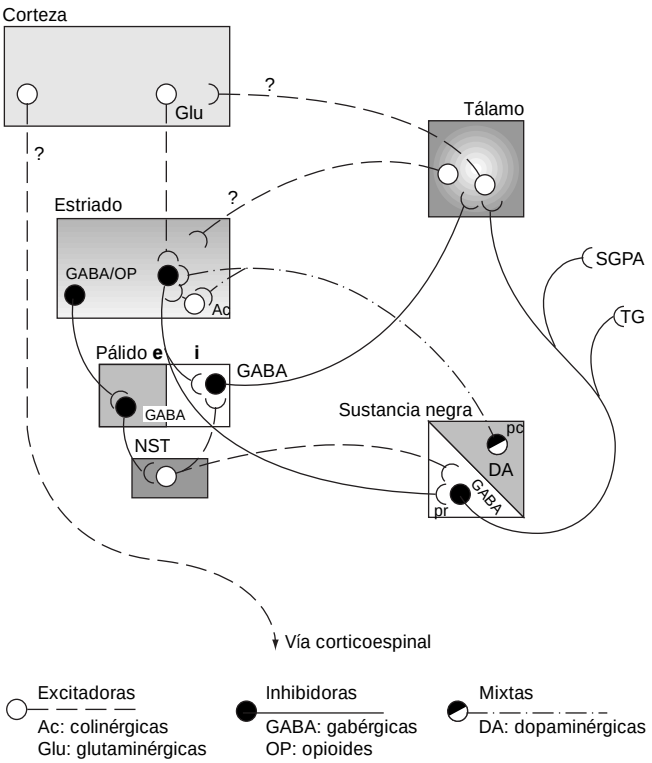


Fig. 30-1. Conexiones neuroquímicas de los ganglios de la base. e: globo pálido externo; i: globo pálido interno; NST: núcleo subtalámico; pc: *pars compacta;* pr: *pars reticulata;* SGPA: sustancia gris periacueductal; TG: *tegmentum.*

entre la vía aferente dopaminérgica nigroestriada y la vía eferente GABAérgica del estriado. Se acepta la existencia en condiciones normales de una función contrapuesta y equilibrada entre la actividad dopaminérgica y la colinérgica, de manera que la disminución de una se acompaña de hiperactividad de la segunda. Pero hay situaciones patológicas en las que no ocurre así. La función que el sistema dopaminérgico cumple en el estriado es compleja y no unívoca. Una parte de ella se realiza sobre las neuronas colinérgicas intercalares, pero otra parte se realiza sobre las neuronas espinosas GABAérgicas.

2. Transmisión dopaminérgica

La neurona dopaminérgica de la sustancia negra tiene un especial protagonismo; su lesión provoca una de las alteraciones más características, como es la *enfermedad de Parkinson.* Actúa a dos niveles: en el estriado mediante la proyección nigroestriada y en la propia sustancia negra a través de colaterales que actúan sobre neuronas dopaminérgicas contiguas y otras neuronas de diverso tipo. En el capítulo 15 se describen las características de la transmisión dopaminérgica y los tipos de receptores sobre los que actúa.

En la vía nigroestriada humana, los receptores dopaminérgicos tienen una localización sobre todo *postsináptica,* como mediadores de las acciones del neurotransmisor, y, en menor grado, *presináptica* en el soma y las terminaciones de las propias neuronas dopaminérgicas, donde ejercen una función autorreguladora. La localización presináptica y postsináptica es independiente del subtipo de receptor. La acción de la dopamina sobre la actividad bioeléctrica de la neurona en el estriado puede ser variada; se han observado respuestas de estimulación —despolarización y descarga de potenciales—, de inhibición —hiperpolarización— y mixtas.

3. Patología del sistema dopaminérgico

Algunas de las enfermedades de los ganglios basales cursan con alteración morfológica o funcional de la vía dopaminérgica nigroestriada, pero esta alteración no es elemento exclusivo. En la *enfermedad de Parkinson* existe una degeneración de los núcleos pigmentados del tronco; hay, por lo tanto, una lesión degenerativa de esta vía, con pérdida profunda de dopamina en la sustancia negra y el estriado. Gran parte de los síntomas parkinsonianos se deben a la pérdida de actividad dopaminérgica, si bien no aparecen hasta que la pérdida neuronal alcanza el 80 %. Pero existen también lesiones de neuronas noradrenérgicas y, en algunos casos, de neuronas colinérgicas en áreas como la sustancia innominada (núcleo basal de Maynert y núcleo de la banda diagonal de Broca) que proyectan a la corteza. Esto explica los síntomas de demencia que se desarrollan tardíamente en algunos enfermos parkinsonianos, emparentándose su evolución con la enfermedad de Alzheimer.

En la *corea de Huntington,* en cambio, una parte de la lesión degenerativa comprende a la vía eferente estrío-nígrica; como consecuencia disminuye el control del estriado sobre las neuronas dopaminérgicas y aparecen síntomas que son interpretados como expresión de la hiperactividad funcional dopaminérgica.

Los axones dopaminérgicos terminan en distintos tipos de células estriatales, actuando sobre los diversos receptores dopaminérgicos (v. cap. 15). La localización de éstos es tanto postsináptica como presináptica (autorreceptores) y su distribución anatómica dentro del estriado es diferente. Dada la variedad de respuestas que se originan como resultado de la interacción de la dopamina con sus receptores, y vista la dispersa y variada localización de éstos, es preferible pensar que la acción de la dopamina no es simple, sino el resultado de un equilibrio armónico de varios factores: *a)* el tipo de receptores activados, sean presinápticos o postsinápticos; *b)* el tipo de respuesta resultante de su activación; *c)* los mecanismos de autorregulación inmediata o tardía que se originan en la propia neurona dopaminérgica, y *d)* el estado funcional de los otros sistemas de neurotransmisión de carácter excitador o inhibidor, tanto los intrínsecos como los aferentes de otros núcleos y áreas.

Siendo tan complejo el mecanismo de interacción, no es extraño que su manipulación (por bloqueo o por estímulo) origine respuestas muy variadas. Así, la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal provoca la enfermedad de Parkinson. El bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos con fármacos antagonistas o la depleción de dopamina con reserpina, también pueden provocar un cuadro parkinsoniano pero, a veces, origina otras alteraciones motoras, como movimientos discinéticos. En todas estas situaciones, caracterizadas por la hipofunción de la vía dopaminérgica, existe un componente de hiperactividad colinérgica, que es parcialmente controlado por fármacos anticolinérgicos, y de otros sistemas aún no caracterizados. En contraposición, la hiperactividad dopaminérgica provoca alteraciones motóricas en forma, sobre todo, de discinesias que adoptan características muy variadas. Esta hiperactividad dopaminérgica puede deberse a la pérdida de la actividad inhibidora que ejerce la vía estrío-nígrica sobre la sustancia negra, como sucede en la corea de Huntington. También se puede conseguir por un exceso de dopamina o de agonistas dopaminérgicos o con un bloqueo prolongado de receptores dopaminérgicos que origina un fenómeno de hipersensibilidad.

4. Patología de otros sistemas neuroquímicos

No se conocen todavía en detalle las peculiaridades neuroquímicas que acompañan a la mayoría de las enfermedades de los ganglios basales. Por ello, no se dispone de elementos para tan siquiera esbozar un enfoque terapéutico lógico, sino que continúa utilizándose el empirismo o un enfoque estrictamente sintomático.

5. Posibilidades terapéuticas

De acuerdo con lo expuesto, las principales posibilidades terapéuticas se centran alrededor de la patología relacionada con el sistema dopaminérgico. En caso de hipofunción (parkinsonismo) se recurre a la potenciación directa o indirecta de la actividad dopaminérgica o a la administración de fármacos anticolinérgicos. En caso de hiperfunción (corea de Huntington) se dispone de antagonistas dopaminérgicos o de fármacos deplecionadores de los depósitos de dopamina. En lesiones tóxicas se recurre a neutralizar el tóxico (p. ej., D-penicilamina que quela el Cu de la enfermedad de Wilson). En las diferentes distonías, discinesias, temblores y diversos tipos de coreas, la terapéutica es, en parte, empírica y sintomática.

II. FARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como ya se ha comentado, la lesión fundamental en la enfermedad de Parkinson consiste en una degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada. La hipofunción dopaminérgica es responsable de los síntomas característicos de la enfermedad, que son el temblor, la rigidez, la acinesia y las alteraciones posturales. Los receptores dopaminérgicos estriatales, mayoritariamente postsinápticos, pueden estar aumentados en número como mecanismo de hipersensibilidad compensadora en los casos de enfermedad de Parkinson no tratados farmacológicamente, aunque en líneas generales, puede afirmarse que se mantienen en concentraciones normales.

La causa última de la enfermedad de Parkinson no se conoce. En este sentido es interesante reseñar la aparición de un cuadro neurológico similar en su clínica y anatomía patológica a la enfermedad de Parkinson en individuos drogodependientes que habían ingerido de forma accidental un derivado tetrahidropiridínico, el MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). La administración de esta toxina a primates también origina un cuadro parkinsoniano. El descubrimiento de la capacidad tóxica del MPTP, además de plantear la posibilidad de una etiología ambiental para algunos casos de enfermedad de Parkinson, ha permitido profundizar en el conocimiento de los posibles mecanismos patogénicos. De acuerdo con las acciones moleculares de esta toxina, se ha propuesto que en la patogenia de la enfermedad de Parkinson podría desempeñar un papel relevante la formación de peróxidos y otros productos y radicales de oxidación que se generan a partir del metabolismo de la dopamina por la MAO, fundamentalmente del tipo B. Un exceso de dichos radicales en la sustancia negra, debido a una deficiente función de los sistemas enzimáticos encargados de su eliminación, provocaría la lesión tisular responsable de la enfermedad.

La estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson se basa, fundamentalmente en la potenciación de la actividad dopaminérgica central, ya sea directa (levodopa, agonistas y activadores dopaminérgicos) o indirecta (inhibidores de la MAO y de la COMT); en ciertos estadios de la enfermedad se recurre también al bloqueo de la función colinérgica con anticolinérgicos centrales.

A. LEVODOPA

Puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se recurre al aminoácido precursor inmediato, la levodopa (o L-dopa) que atraviesa la barrera por transporte facilitado, propio de aminoácidos aromáticos. Este transporte es saturable y está sometido a fenómenos de competencia entre los aminoácidos que lo utilizan.

1. Mecanismo de acción

La levodopa difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de aquellas que poseen L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD) (v. cap. 15). Esta enzima es relativamente inespecífica y se encuentra en células de naturaleza y localización diversas. Dentro del SNC, se halla presente por lo menos en neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotonérgicas, en particular en las terminaciones nerviosas. Fuera del SNC, existe en las células de la mucosa intestinal, del capilar cerebral y del hígado; de este modo, el 95 % de la levodopa administrada se convierte en dopamina fuera del SNC, es decir, queda inutilizada para actuar en el cerebro. Esto significa que, si se administra sola, hay que emplear grandes cantidades que se desaprovechan o que incluso perjudican.

La levodopa se convierte en dopamina; ésta es liberada de acuerdo con la actividad neuronal correspondiente y activa los receptores dopaminérgicos, postsinápticos o presinápticos, que se encuentren a su alrededor. Los receptores del tipo D_2 al parecer tienen especial relevancia en los efectos antiparkinsonianos. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas que aún sobreviven captan la levodopa y tratan de compensar la actividad perdida; de hecho, los niveles de dopamina llegan a normalizarse.

Como puede penetrar en otros sistemas no dopaminérgicos, la existencia de levodopa y dopamina se extiende a otras estructuras cerebrales y extracerebrales que normalmente no contienen dopamina o la contienen en menor cantidad. Su acción en estos sitios no será fisiológica, sino que dará origen a reacciones adversas. Por el mismo motivo, puede reducir la actividad neuroquímica de otros sistemas a cuyo neurotransmisor suplanta (p. ej., los serotonérgicos).

2. Acciones farmacológicas

En el *enfermo de Parkinson* mejora sobre todo la bradicinesia y la rigidez, y menos el temblor. Esta mejoría en los síntomas cardinales de la enfermedad se acompaña de mayor capacidad para el desarrollo de habilidades motoras secundarias (expresión facial, escritura, etc.). La respuesta inicial es variable: llega a ser óptima, consiguiendo una recuperación muy notable, en el 75 % de los pacientes; el resto experimenta cierta mejoría, con la excepción del 5 % que no mejora en absoluto. Los pacientes sin respuesta corresponden a parkinsonismos degenerativos, diferentes realmente de la enfermedad de Parkinson, como parálisis supranuclear progresiva o atrofias multisistema. Sin embargo, la levodopa no frena el curso de la enfermedad y su eficacia va reduciéndose a lo largo de los años de tratamiento; al cabo de 5 años o más, cerca de la mitad de los pacientes sufre una pérdida de eficacia terapéutica o bien experimenta grandes e imprevisibles oscilaciones horarias en su sintomatología (v. más adelante).

En el aparato *cardiovascular,* el aumento de dopamina en el tronco cerebral puede ser responsable de la hipotensión postural y supina. A nivel periférico, la activación de receptores dopaminérgicos situados en terminaciones noradrenérgicas inhibe la actividad simpática, pudiendo originar bradicardia y vasodilatación. Además, en el corazón estimula los receptores β-adrenérgicos, originando taquicardia y arritmias, a dosis elevadas (v. cap. 15).

En la *zona quimiorreceptora* del bulbo, desprovista de barrera hematoencefálica, la estimulación de receptores dopaminérgicos provoca náuseas y vómitos (v. cap. 44).

La acción dopaminérgica sobre la hipófisis produce un aumento de la liberación de *hormona de crecimiento,* pero este efecto es muy poco marcado en los enfermos de Parkinson.

3. Inhibidores de la LAAD: carbidopa y benserazida

Son sustancias relacionadas estructuralmente con sustratos naturales de la enzima LAAD, a la que consiguen inhibir (fig. 30-2). Al no atravesar ellas mismas la barrera hematoencefálica, inhiben la LAAD en los tejidos periféricos: mucosa intestinal, hígado, células endoteliales de los capilares cerebrales; de este modo impiden que la dopa se convierta en dopamina y, en consecuencia, consiguen aumentar la cantidad de dopa que accede al cerebro y en éste se convierte en dopamina.

Su administración conjunta con levodopa resulta muy ventajosa porque reducen alrededor del 75 % la cantidad de dopa que debe administrarse, aumentan la semivida de la levodopa y contribuyen a mantener niveles cerebrales más estables. Por todo ello, su administración consigue mayor eficacia clínica, que se manifiesta en una acción más rápida y mayor número de enfermos beneficiados. Al mismo tiempo, disminuye la cantidad de dopamina en tejidos periféricos, responsable de algunas de las reacciones adversas (p. ej., náuseas, hipotensión en su componente periférico o acción cardíaca). Como resultado de lo expuesto, la administración de levodopa se realiza siempre combinando la levodopa con la benserazida en la proporción 4:1 o con carbidopa en la proporción 10:1 y 4:1 (tabla 30-1).

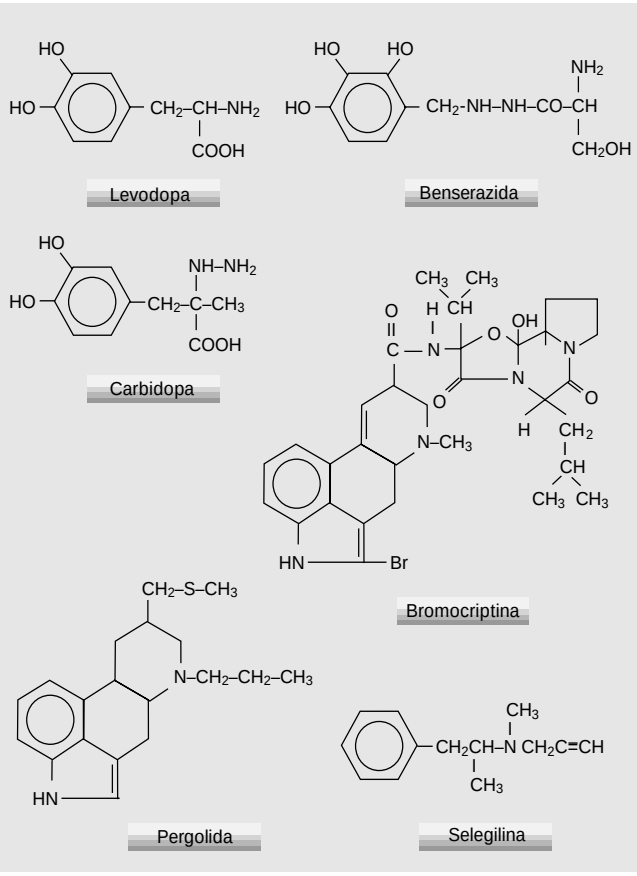


Fig. 30-2. Estructura de diversos fármacos antiparkinsonianos.

Tabla 30-1. Preparados de levodopa con inhibidores de la LAAD

Preparado comercial	Levodopa (mg)	Inhibidor de la LAAD (mg)
Madopar	200	Benserazida, 50
Sinemet	250	Carbidopa, 25
Sinemet plus	100	Carbidopa, 25
Sinemet retard	200	Carbidopa, 50
Sinemet plus retard	100	Carbidopa, 25

4. Características farmacocinéticas

La levodopa se absorbe principalmente en la parte alta del intestino delgado y muy poco en el estómago; éste actúa como válvula que regula la velocidad de vaciamiento. La absorción varía enormemente de unos individuos a otros, por varias razones: *a)* por las características de vaciamiento; *b)* por las diferencias en la capacidad de metabolización de la levodopa por parte de la LAAD de la mucosa gástrica e intestinal y de las bacterias de la luz intestinal, y *c)* por las características de absorción, ya que utiliza un transportador que puede ser saturado o con el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta (metionina y triptófano). El $t_{máx}$ varía entre 1 y 2 horas, y la $C_{máx}$ es enormemente variable. Sin inhibidores de la LAAD, la biodisponibilidad es del 30 % y con ellos aumenta 2 o 3 veces. La semivida de eliminación plasmática es muy rápida, de alrededor de 1 hora, pero el efecto farmacológico depende de la cantidad de dopamina formada y actuante en el SNC.

Se utilizan también preparados de levodopa de *liberación lenta o controlada,* consistentes en tabletas con matrices poliméricas de las que se libera el fármaco por la acción erosiva de la secreción gástrica o cápsulas cuya matriz libera por difusión la levodopa con pH ácido. La duración de la liberación de la levodopa en este tipo de preparados oscila entre 2 y 6 horas. Debe tenerse en cuenta la posible interferencia que sobre la absorción de estos preparados pueden ejercer factores como el nivel de acidez gástrica, las variaciones en la ingesta de alimentos, etc.

El metabolismo de la levodopa se lleva a cabo fundamentalmente por *descarboxilación.* Más del 80 % se descarboxila a dopamina (en intestino, hígado, riñón y capilares), convirtiéndose después en sus principales metabolitos (AHV, DOPAC y 3-metoxitiramina), y una pequeña parte en noradrenalina y sus metabolitos. Otras

vías metabólicas de la levodopa son: *a)* metoxilación por la COMT, para convertirse en 3-O-metildopa, la cual puede competir con la levodopa por los sistemas de transporte, siendo su semivida plasmática de unas 15 horas; *b)* oxidación para convertirse en dopaquinona, y *c)* transaminación por aminotransferasas, tanto de la levodopa como de la O-metildopa para originar ácido vanilpirúvico, ácido vaniláctico y ácido 2,4,5-trihidroxifenilacético. La importancia de algunos de estos metabolitos estriba en la posibilidad de que, a la larga, originen radicales tóxicos que agraven el curso de la enfermedad.

La levodopa no se une a proteínas plasmáticas. El paso de la barrera hematoencefálica es por difusión facilitada; depende de la concentración plasmática y es altamente interferido por los otros aminoácidos que pueden competir por el transporte, incluido el metabolito 3-O-metildopa.

La MAO responsable de la desaminación oxidativa de la dopamina es del tipo B; alrededor del 80 % de la actividad MAO en el cerebro humano es de tipo B, siendo los sitios de mayor actividad el hipotálamo y los ganglios basales. Existe un inhibidor de la MAO, la selegilina, que inhibe selectivamente la MAO de tipo B dentro de cierto intervalo de dosis (v. C).

5. Reacciones adversas e interacciones

a) Digestivas. Se manifiestan por anorexia, náuseas y vómitos; los vómitos se deben principalmente a la acción de la dopamina en la zona quimiorreceptora del área postrema (v. cap. 44). Estos efectos han disminuido notablemente al asociar los inhibidores de la LAAD, ya que entonces disminuye la cantidad de dopamina que actúa en el área postrema. Si a pesar de todo persisten, puede recurrirse a antieméticos como la **domperidona** (10-20 mg, de media a 1 hora antes de la levodopa) que, al no atravesar la barrera hematoencefálica, controla la actividad emetizante de la levodopa sin reducir su actividad sobre el estriado.

b) Cardiovasculares. Consisten en hipotensión postural o estable, por los mecanismos expuestos en 2, y taquicardia auricular y extrasístoles ventriculares por activación cardíaca. También estos efectos disminuyen con la inhibición de la LAAD. Dosis masivas o en presencia de inhibidores de la MAO pueden originar crisis hipertensivas. Las arritmias, al igual que ciertos cuadros de sudoración que aparecen a veces, ceden bien con **β-bloqueantes**.

c) Discinesias y distonías. Pueden aparecer en las primeras fases del tratamiento, como consecuencia de un desajuste de dosis; en este caso, basta reducir la dosificación para eliminarlas. Pero a medida que la duración del tratamiento avanza, las discinesias aparecen con dosis que antes no las producían. La incidencia de estas anomalías alcanza el 40-90 % de los pacientes tratados. Las discinesias se localizan preferentemente en la musculatura orofacial en los ancianos, pero en los jóvenes se aprecian también movimientos coreicos y distónicos de tronco y extremidades, coincidiendo con el momento de máximo efecto antiparkinsoniano del fármaco. Si se reduce la dosis de levodopa para disminuir la incidencia de discinesias, se agrava la sintomatología parkinsoniana, por lo que el enfermo suele preferir mantener cierto estado discinético.

La intensidad de las discinesias suele agravarse con el tiempo.

La causa última de estas reacciones no se conoce. No es válido hablar de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos por desuso, ya que son enfermos sometidos a abundante concentración de dopamina. Más bien hay que hablar de desequilibrio o disregulación del equilibrio entre los distintos receptores dopaminérgicos que intervienen en el eje nigro-estrío-nígrico. Este desequilibrio es el resultado, por una parte, del agravamiento progresivo de la degeneración dopaminérgica que sigue su curso natural y, por la otra, de la desigual evolución que deben seguir los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos en respuesta a la presencia de concentraciones no fisiológicas de dopamina, tanto en el eje nigro-estrío-nígrico como en neuronas pertenecientes a otros sistemas monoaminérgicos. El resultado es una disociación de la actividad de las neuronas responsables de controlar la sintomatología parkinsoniana, en relación con la actividad de las neuronas responsables de provocar el cuadro discinético.

El tratamiento de las discinesias, cuya aparición suele guardar cierto paralelismo con los fenómenos de fluctuaciones en la respuesta a la levodopa (v. *d),* no está resuelto.

d) Fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana. Se trata de la aparición de bruscas oscilaciones de la sintomatología motórica del paciente, que sobrevienen a partir del segundo o tercer año de tratamiento; la incidencia al quinto año alcanza más del 50 %. Las formas clínicas son muy variadas. Pueden iniciarse como fenómenos en los que el efecto de una dosis desaparece antes de lo previsto (*wearing off* o esfumación de respuesta) y pueden llegar a convertirse en cambios bruscos e impredecibles en los que se pasa de un estado motórico aceptable, incluso acompañado de fenómenos discinéticos, a una situación de acinesia y bloqueo motórico total *(on-off).* Finalmente, es muy frecuente observar una pérdida progresiva de la eficacia de la levodopa.

En la fisiopatología de estos fenómenos de fluctuación parecen participar diversos mecanismos: α) alteraciones relacionadas con la farmacocinética de la levodopa, apareciendo un acortamiento en la duración del efecto de cada dosis; β) alteraciones farmacodinámicas, como pueden ser cambios en la sensibilidad y el número de los diversos tipos de receptores dopaminérgicos o la distribución irregular de la dopamina en el estriado; γ) la propia progresión de la enfermedad, en íntima relación con el mecanismo anterior, y que se considera actualmente como una causa fundamental de las fluctuaciones en la

respuesta a la levodopa en un alto porcentaje de casos, y δ) fenómenos de competencia entre metabolitos de la levodopa y ella misma, por receptores o por sistemas de transporte.

Las estrategias de corrección de las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa comprenden desde la modificación en la cantidad y el ritmo de administración del fármaco (preparados de liberación sostenida e infusión continua) y la administración conjunta y/o sustitutiva de agonistas dopaminérgicos (v. B) hasta la administración conjunta de levodopa y el inhibidor de la MAO B selegilina (v. C).

e) Alteraciones psiquiátricas. Si hay antecedentes psiquiátricos, dichas alteraciones aparecen ya en las fases iniciales del tratamiento; de lo contrario lo hacen en el curso del tratamiento crónico, especialmente en ancianos, y se van exacerbando. Toman la forma de alteraciones del sueño, pesadillas nocturnas, sueños vívidos, seudoalucinaciones y alucinaciones visuales y otros fenómenos psicóticos de carácter paranoide. Se han descrito también cuadros de hipomanía, manía, hipersexualidad y desviación sexual. La incidencia aumenta en presencia de anticolinérgicos que ocasionan cuadros confusionales, de amantadina, piribedil, etc. Su tratamiento es complejo: supresión de anticolinérgicos y/o disminución de activadores dopaminérgicos. Si persiste la psicosis, se puede intentar el manejo de estos cuadros con **clozapina** a dosis de 12,5-50 mg en una única toma nocturna. Este neuroléptico atípico posee escasa o nula acción parkinsoniana, al ser un antagonista de los receptores D_4 y no de los D_2. Tiene el inconveniente de ocasionar raramente aplasias medulares, por lo que es necesario someter al paciente a estrictos controles hematológicos (v. cap. 31).

f) Interacciones. De carácter farmacocinético y farmacodinámico, pueden ser importantes. Entre las primeras destacan las producidas por fármacos que aceleran o demoran el vaciamiento gástrico. La asociación de inhibidores de la LAAD evita las interacciones con sustancias que, como la piridoxina, estimulan la descarboxilación de la dopa. Algunos aminoácidos presentes en dietas ricas en proteínas pueden interferir en el transporte activo en el intestino, la barrera hematoencefálica o, incluso, a nivel neuronal. La α-metildopa, que inhibe la descarboxilación de la dopa, puede incrementar su contenido, mientras que la reserpina y la tetrabenazina deplecionan sus depósitos. Los múltiples bloqueantes dopaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas) interfieren gravemente en la acción farmacológica de la levodopa. Los inhibidores de la MAO potencian los efectos de la levodopa, por inhibir el metabolismo de la dopamina.

6. Aplicaciones terapéuticas

La levodopa asociada a un inhibidor de la LAAD continúa siendo el mejor fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La asociación se halla incorporada en el comprimido en forma de levodopa/carbidopa o en forma de levodopa/benserazida (tabla 30-1). Aunque ha existido cierta controversia sobre los beneficios de retrasar al máximo el comienzo de la administración de levodopa, actualmente se acepta que es oportuno y beneficioso comenzar la levodopaterapia tan pronto como los síntomas parkinsonianos se manifiestan de forma clara, si bien se recomienda mantener al paciente con dosis bajas de levodopa en estos estadios iniciales. Se comienza con 50/12,5 mg cada 8-12 horas. Esta cantidad puede aumentarse semanalmente hasta conseguir el beneficio terapéutico deseable. Es importante que este aumento progresivo en la cantidad administrada se realice de forma gradual y cuidadosa, para evitar la aparición brusca de efectos secundarios. No se debe superar la dosis total diaria de 2.000/200 mg de la primera asociación o de 800/200 de la segunda. La dosis media de mantenimiento, en los estadios intermedios de la enfermedad, está alrededor de 500-750/50-75 mg al día de levodopa-carbidopa y de 400-600/100-150 mg de levodopa-benserazida, repartidos en 4 tomas diarias. Este régimen puede modificarse mediante una reducción de dosis y un aumento del número de tomas diarias si aparecen cuadros de fluctuación o esfumación de la respuesta. Inicialmente, el tratamiento mejora de forma sustancial al 90 % de los enfermos parkinsonianos, en gran parte de los casos de forma completa. Pero al cabo de 5 años o más, la levodopa pierde su eficacia de forma paulatina o bien aparecen los fenómenos de oscilación ya descritos. Las formas de liberación sostenida de levodopa son de utilidad en el control de los cuadros de fluctuación de la respuesta, dado que mantienen un nivel más regular de levodopa durante un mayor período de tiempo. Sin embargo, debido a su mayor $t_{máx}$ y su menor $C_{máx}$, la sensación subjetiva de mejora sintomatológica es más pobre y aparece más tarde que con los preparados de levodopa convencionales, lo que provoca una peor aceptación de estas formas farmacéuticas en numerosos pacientes.

Estos preparados son muy útiles, tomados antes de acostarse, para mantener al paciente en un estado de estimulación dopaminérgica aceptable durante el sueño nocturno.

B. AGONISTAS Y ACTIVADORES DOPAMINÉRGICOS

1. Derivados ergóticos

Son los agonistas más empleados en la terapéutica antiparkinsoniana (fig. 30-2). La **bromocriptina,** el fármaco más conocido y prototipo del grupo, deriva del alcaloide natural ergocriptina. La **pergolida** y la **lisurida** son ergolinas que mantienen el núcleo fundamental ergótico, pero carecen de cadena peptídica (v. cap. 15). Muy recientemente se ha desarrollado la **cabergolina,** un derivado de acción prolongada.

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La mayor parte de las acciones derivan de su capacidad de activar receptores dopaminérgicos. La activación de estos receptores en diversas estructuras explica sus acciones: *a)* en el *estriado,* mejora el cuadro clínico parkinsoniano, sobre todo la acinesia, pudiendo llegar a producir hiperactivación con manifestación de discinesias; *b)* en el eje *hipotálamo-hipofisario,* reduce la liberación de prolactina, aumenta la de la hormona de crecimiento en individuos normales y la disminuye en individuos acromegálicos (v. cap. 49), y *c)* en la *corteza cerebral,* puede producir fenómenos psicóticos.

Existen diferencias entre los diversos agonistas ergóticos en cuanto a la capacidad de activar los distintos tipos de receptores dopaminérgicos. La bromocriptina tiene mayor afinidad por los receptores D_2 (y, en menor medida, D_3) postsinápticos que por los presinápticos y ejerce cierto antagonismo sobre los D_1. La lisurida y, especialmente, la pergolida activan intensamente los receptores D_3 y D_2, pero también estimulan los D_1. El diferente comportamiento de la bromocriptina frente a los receptores D_2 postsinápticos, D_2 presinápticos y D_1 explica su mejor índice terapéutico, pero también su menor potencia. Efectivamente, la capacidad agonista de la pergolida y la lisurida sobre todos los receptores de la dopamina explica su mayor potencia (10-20 veces superior a la de la bromocriptina).

Para ejercer su actividad, la bromocriptina requiere la existencia y el funcionamiento de neuronas dopaminérgicas, es decir, la presencia de dopamina en la terminación sináptica. De hecho, los enfermos resistentes a la levodopa también lo son a la bromocriptina, y los enfermos con parkinsonismo grave no responden a la bromocriptina sola, pero la eficacia aumenta si a ésta se asocia cierta cantidad de levodopa. Esto no ocurre con los demás agonistas ergóticos, capaces de ejercer sus efectos antiparkinsonianos en ausencia de actividad dopaminérgica presináptica. Esta diferencia podría deberse a la necesidad de que participen varios tipos de receptores dopaminérgicos, fundamentalmente D_2 y D_1, o bien a que la dopamina provoque una modificación en el receptor, indispensable para su activación por la bromocriptina.

Salvo en los casos anteriormente citados, la eficacia clínica de todos estos ergóticos es relativamente similar. Sin embargo, *puede ocurrir que un enfermo no responda a uno de ellos y lo haga a otro.*

Por tratarse de fármacos con estructura ergótica, se comprende que también muestren afinidad por receptores noradrenérgicos y serotonérgicos, sobre todo a nivel central, donde suelen comportarse como agonistas parciales. La activación noradrenérgica central puede explicar parte de la acción hipotensora que estos fármacos ejercen; el bloqueo de α-adrenoceptores periféricos puede ser responsable de la hipotensión postural o de la reacción hipotensora aguda que a veces aparece con la primera dosis (efecto observado con otros α_1-bloqueantes, como la prazosina) (v. caps. 16 y 39).

1.2. Características farmacocinéticas

Todos se absorben en el tracto gastrointestinal, pero sufren intensa metabolización hepática, por lo que su biodisponibilidad es baja: 6 % para la bromocriptina y 20 % para la lisurida y pergolida. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas y tisulares. La metabolización varía mucho de un individuo a otro, de ahí que existan diferencias de hasta 12 veces en la concentración plasmática alcanzada de bromocriptina y que sea necesario ajustar la dosis de forma individual en función de la aparición de efectos terapéuticos y tóxicos. La $t_{1/2e}$ es de 3 horas para la bromocriptina, 1,7 para la lisurida y 3-4 para la pergolida. Como ya se ha indicado, la cabergolina presenta un $t_{1/2e}$ larga, entre 60 y 80 horas.

Las propiedades biológicas no siguen de forma fidedigna los niveles plasmáticos, en parte debido a la dificultad en atravesar la barrera hematoencefálica (mayor para la bromocriptina que para lisurida y pergolida) y quizás a que se formen metabolitos activos. La duración de la acción es superior a lo previsto por la semivida de eliminación, lo que sugiere una especial retención o fijación en un compartimiento central que contiene los receptores dopaminérgicos. Esta duración es mayor para producir reducción de prolactina (8-10 horas para bromocriptina y lisurida, hasta 40 horas para la pergolida) que para mantener la eficacia antiparkinsoniana (unas 2-3 horas para lisurida, entre 3 y 6 horas para pergolida y bromocriptina, y 24-48 horas para cabergolina).

1.3. Reacciones adversas

Muchas de ellas, dependientes de la activación dopaminérgica, son similares a las descritas para la levodopa: las náuseas y los vómitos, controlables con domperidona, y la hipotensión, que es producida en menor grado por la pergolida. Las alteraciones psiquiátricas son más frecuentes que con levodopa, quizá porque comprometan a otros receptores (serotonérgicos y noradrenérgicos); la lisurida puede producir estos cuadros con mayor frecuencia, sobre todo si se administra en infusión continua. Sin embargo, los agonistas dopaminérgicos ergóticos producen con menor frecuencia alteraciones discinéticas.

Sin relación con la dopamina, pueden aparecer vasospasmo digital, diplopía, cefaleas, congestión nasal, incremento de crisis de ángor y otros síntomas ergóticos; en ocasiones se observa eritromelalgia con eritema, edema y dolor de extremidades.

1.4. Utilización clínica

a) En las fases iniciales de la enfermedad: su administración en este momento es controvertida. Si bien los pacientes tratados exclusivamente con agonistas dopa-

minérgicos presentan menos fluctuaciones a largo plazo, muy pocos pacientes aceptan este régimen terapéutico debido a su pobre control sintomático. Lo que se lleva a cabo en la práctica, sobre todo en pacientes menores de 60 años y, por lo tanto, con muchos años por delante para fluctuar, es combinar en lo posible dosis bajas de levodopa con dosis moderadas (10-30 mg/día de bromocriptina o 1, 5-3 mg/día de pergolida o lisurida) de agonistas dopaminérgicos, en un intento de ahorrar al máximo la levodopa y prevenir o retrasar la aparición de fluctuaciones.

b) Para paliar fenómenos de fluctuación y esfumación en la levodoterapia: si no se consigue mejorar con cambios en la dosificación y el ritmo de levodopa, suele ser útil la administración de agonistas que, por su cinética, mantienen un nivel más estable de activación de receptores dopaminérgicos. En este momento, las dosis son más elevadas (30-45 mg/día de bromocriptina o 3-6 mg/día de pergolida o lisurida).

2. Derivados no ergóticos

2.1. Apomorfina

Derivado sintético de la morfina, muy utilizado en experimentación como prototipo de agonista dopaminérgico; carece de acción analgésica, pero tiene intensa actividad emetizante por estimular la zona quimiorreceptora del área postrema. Estimula intensamente los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2; como tiene alta afinidad por los autorreceptores presinápticos, inicialmente puede producir sedación, y luego ejerce la acción terapéutica sobre el temblor y la rigidez.

Produce abundantes reacciones adversas en forma de reacciones vegetativas: náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, palidez, sudoración, mareo, lagrimeo, salivación, sed y bradicardia. Varios de estos síntomas son controlables con domperidona. La sedación es bastante limitante, pero puede ser útil para controlar las discinesias de la levodopaterapia. Hay que administrarla por vía parenteral, generalmente subcutánea, y aparece tolerancia con cierta rapidez. A la larga puede producir nefrotoxicidad. Su derivado *N-propilnorapomorfina* es más potente, pero también provoca tolerancia.

2.2. Otros derivados no ergóticos

Se encuentran en avanzado estado de desarrollo, como posibles antiparkinsonianos, varios agonistas dopaminérgicos de estructura no ergótica. Entre ellos se encuentran el **ropirinol,** muy similar estructuralmente a la dopamina, y el derivado benzotiazólico **pramipexol.**

Estos nuevos agonistas presentan una alta afinidad por los receptores D_2-D_3-D_4 —con cierta predominancia del D_3 en el caso del pramipexol— y una muy escasa actividad del D_1. Con una $t_{1/2e}$ relativamente corta, de alrededor de 3 horas, y un perfil farmacodinámico similar al de los agonistas ergóticos, los resultados iniciales indican que su eficacia antiparkinsoniana no parece diferenciarse claramente de la que presentan los agonistas actualmente en uso. Comparten también las reacciones adversas dependientes de la activación dopaminérgica (alteraciones psiquiátricas, hipotensión, etc.), aunque carecen de los síntomas y signos de carácter ergótico.

3. Amantadina

Fármaco antivirásico útil para prevenir epidemias de influenza, con moderada actividad antiparkinsoniana. Ésta se debe a su capacidad de liberar dopamina y de inhibir su recaptación en las terminaciones sinápticas; tiene también ligeros efectos anticolinérgicos. Se absorbe por vía oral con un $t_{máx}$ entre 1 y 4 horas, y una semivida de 2-10 horas.

Se elimina por riñón sin metabolizarse en el 90 %, por lo que se acumula rápidamente en casos de insuficiencia renal.

Entre sus reacciones adversas destacan el edema y la *livedo reticularis* en el dorso de los pies y las manos, sin trascendencia patológica. En caso de acumulación, provoca estados de confusión, alucinaciones, psicosis tóxica y convulsiones.

La dosis de amantadina es de 200-300 mg/día. Su eficacia clínica es ligera, útil en los estadios iniciales de la enfermedad; produce tolerancia detectable a los 2-3 meses de tratamiento. La duración del efecto es muy variable, entre 1 y 8 horas, con un máximo de 2 a 4 horas.

C. INHIBIDORES DEL CATABOLISMO DE LEVODOPA Y DOPAMINA

1. Inhibidores de la MAO B: selegilina

El fármaco de mayor interés dentro de este grupo es la selegilina (deprenilo). Es un derivado fenilisopropilamina (fig. 30-2) utilizado desde hace tiempo como coadyuvante de la levodopa. Recientemente se ha propuesto su utilidad terapéutica en los estadios muy precoces de la enfermedad de Parkinson, como inhibidor de su progresión.

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

La selegilina inhibe de forma selectiva, dentro de cierto intervalo de dosis, la MAO de tipo B, isoenzima que actúa sobre la dopamina y no sobre la adrenalina o la serotonina. El mecanismo de la inhibición es de tipo «suicida», pues la enzima oxida el grupo propinil de la selegilina dando lugar a una intermediaria que, a su vez, inactiva a la MAO B. Alrededor del 80 % de la dopamina cerebral humana es metabolizada por la MAO B; por lo tanto, la selegilina eleva la concentración de dopamina cerebral sin afectar las otras monoaminas. Además, inhibe la penetración de dopamina y tiramina en las terminaciones correspondientes, lo que, por una parte, mejora la actividad dopaminérgica y, por la otra, no produce la típica reacción tiramínica de los inhibidores de la MAO (v. cap. 32).

Utilizada como coadyuvante de la levodopa en los estadios avanzados de la enfermedad, la selegilina origina

una mejoría en el nivel de control de la sintomatología parkinsoniana conseguido por la levodopa y especialmente cuando se producen cuadros de esfumación de la respuesta. No es útil en los fenómenos de oscilaciones al azar. La administración de selegilina a pacientes parkinsonianos en estadios muy precoces retrasa significativamente la progresión clínica del cuadro y la aparición de la sintomatología incapacitante que obliga a comenzar la levodopaterapia. Se ha propuesto que esta capacidad neuroprotectora se debe a la acción inhibidora de la oxidación, al reducir la generación de radicales libres y otros productos de oxidación tóxicos, aparentemente responsables de lesión tisular en la sustancia negra.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe rápidamente por vía oral y atraviesa bien la barrera hematoencefálica. El $t_{máx}$ varía entre 0,5 y 2 horas y la $t_{1/2e}$ está alrededor de 40 horas. Aunque este valor de $t_{1/2e}$ permitiría una dosificación única diaria, la experiencia clínica aconseja repartir la dosis diaria en 2 tomas. Además, la duración de la acción clínica depende fundamentalmente del período de regeneración y sustitución de la MAO B.

El selegilina es metabolizada en anfetamina, metanfetamina y desmetil-deprenilo. Ninguno de ellos posee capacidad antiparkinsoniana demostrada.

1.3. Reacciones adversas

A dosis terapéuticas, la selegilina tiene escasos efectos secundarios. Si se administra junto con levodopa, suelen observarse reacciones adversas propias de hiperactividad dopaminérgica, pero éstas remiten tras la reducción de la dosis de levodopa en el 10-20 %. También puede producirse la reactivación de úlceras pépticas preexistentes. A dosis más elevadas, se pierde la selectividad por la MAO B, aumentando las reacciones adversas como náuseas, sudoración, dilatación pupilar, confusión, alucinaciones, insomnio, vértigo y cefaleas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis de selegilina es de 5 mg, 2 veces al día. Por encima de esta dosis, pierde la selectividad por la MAO de tipo B.

a) En los estadios muy precoces de la enfermedad

Ya se ha comentado la capacidad «profiláctica» del deprenilo para retrasar la progresión clínica de la enfermedad de Parkinson. Por esta razón, y teniendo en cuenta la ausencia de efectos secundarios graves, podría estar indicada su administración a los pacientes en las fases más precoces de la enfermedad, anteriores a la aparición de una sintomatología incapacitante. Su eficacia a largo plazo aún no se conoce.

b) Para paliar los fenómenos de pérdida de respuesta a la levodopa

Es moderadamente eficaz para paliar los fenómenos de esfumación durante la levodoterapia, comportándose como si convirtiera la levodopa en un preparado de acción mantenida y permitiendo una reducción de la dosis diaria de levodopa entre el 10 y el 20 %. La eficacia clínica en estos casos se ve significativamente reducida al cabo de 1-2 años.

2. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

Una estrategia alternativa en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson pudiera ser la inhibición de la enzima responsable mayoritario de la degradación de la levodopa. Si hay un inhibidor de la descarboxilasa, la mayoría de la levodopa y de la dopamina son catabolizadas, dentro y fuera del sistema nervioso central, por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), lo que da lugar al incremento de la conversión de levopoda a 3-O-metildopa. Este hecho reduce la concentración de levodopa disponible, disminuyendo el efecto terapéutico de la levodopa en la enfermedad de Parkinson.

Los nitrocatecoles son un grupo de fármacos inhibidores selectivos y no reversibles de la enzima COMT, que se encuentran actualmente en estudio como tratamiento coadyuvante a la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Los fármacos más representativos de este grupo farmacológico son el **entacapone** y el **tolcapone.** Estos nitrocatecoles se diferencian casi exclusivamente en su capacidad de paso de la barrera hematoencefálica, pobre para el entacapone y elevada para el tolcapone. Ambos poseen una vida media relativamente corta, de alrededor de 2 horas en la especie humana, lo que previsiblemente requerirá su administración en 3 o 4 dosis al día. Estos fármacos actúan inhibiendo la degradación de levodopa y dopamina, a nivel periférico —sobre todo en el primer paso hepático—, con lo que se incrementan los niveles plasmáticos de levodopa. Por su capacidad de paso de la barrera hematoencefálica, el tolcapone también inhibe la degradación de levodopa y dopamina a nivel cerebral. Todo ello se traduce en un aumento de la duración del efecto de las dosis de levodopa aproximadamente en el 50 %, y en una menor necesidad de levodopa (entre el 20 y el 30 %), con leve incremento de fenómenos discinéticos. Las dosis y el ritmo de administración ideales de ambos inhibidores se desconocen, habiéndose utilizado ambos fármacos, en ensayos clínicos, en dosis única entre 50 y 400 mg, con el fin de obtener los datos farmaco-

cinéticos ya comentados. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, náuseas, vómitos y dolor abdominal, y la hipotensión ortostática.

D. ANTIMUSCARÍNICOS DE ACCIÓN CENTRAL

Durante muchos años constituyeron el eje central del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, hasta que se definió el papel central de la dopamina en el control nigroestriado. En la actualidad presentan una utilidad restringida, pero bien delimitada, tanto en la enfermedad de Parkinson como en el parkinsonismo yatrógeno secundario al bloqueo de receptores dopaminérgicos.

Son fármacos que poseen especial selectividad por receptores muscarínicos centrales:

a) Anticolinérgicos puros: **trihexifenidilo, biperideno, cicrimina** y **prociclidina.**
b) Anticolinérgicos con actividad antihistamínica: **benzatropina, difenhidramina** y sus derivados **clorfenoxamina** y **orfenadrina,** y **mometazina.**
c) Fenotiazina: **etopropazina** o **profenamina.**

1. Acción farmacológica y mecanismo de acción

Parte de las células dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan a células colinérgicas; la hipofunción dopaminérgica repercute en hiperactividad colinérgica. Aunque la relación exacta entre ambos sistemas no es sencilla, el aumento de la actividad colinérgica en el estriado agrava la sintomatología parkinsoniana y el bloqueo de receptores muscarínicos mejora algunos de los síntomas. El temblor y la rigidez son los más beneficiados, no siendo afectadas la acinesia ni la pérdida de reflejos posturales.

Las neuronas colinérgicas del estriado posiblemente influyan sobre el llamado circuito tremorogénico retículo-talámico-cortical a través de la vía eferente indirecta (v. I, 1). El aumento de actividad colinérgica representaría la disminución de la acción inhibidora de dicho circuito, mientras que la disminución de la actividad colinérgica por bloqueo de receptores muscarínicos produciría un aumento de la actividad inhibidora GABA sobre el circuito.

Algunos anticolinérgicos centrales, en particular la benzatropina, son también capaces de inhibir la recaptación de dopamina en los terminales, mejorando así la disponibilidad de las moléculas de dopamina liberadas por las terminaciones aún indemnes.

2. Reacciones adversas

Son frecuentes. Las más leves son: sequedad de boca, estreñimiento, ligera borrosidad de la visión por pérdida de la acomodación y midriasis que puede ser peligrosa en enfermos con glaucoma de ángulo estrecho. Pueden producir también retención urinaria en enfermos prostáticos, retardo del vaciamiento gástrico que retrasa el paso de la levodopa al intestino y su absorción, y retención gástrica en enfermos con problemas pilóricos. Pueden causar pequeños movimientos coreicos bucolinguales y agravar las discinesias de la levodopa.

La reacción adversa más grave es el estado orgánico de confusión mental con pérdida de memoria reciente; el peligro de su aparición aumenta con la edad, la dosis de anticolinérgico, la evolución progresiva de la enfermedad y, sobre todo, la presencia de demencia, que suele aparecer a medida que avanza la enfermedad en un tercio de los pacientes. Téngase en cuenta que llegan a afectarse núcleos que, como el basal de Meynert (v. cap. 24), proyectan fibras colinérgicas a la corteza cerebral, produciéndose un elemento de relación entre la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer. Agravan los síntomas psiquiátricos producidos por la levodopa.

La sobredosis provoca excitación y demás síntomas de la intoxicación atropínica (v. cap. 14). Los efectos periféricos son controlables con prostigmina, mientras que los centrales requieren el uso de fisostigmina (2-4 mg, IM) porque atraviesa la barrera hematoencefálica (v. cap. 13).

Tabla 30-2. Fármacos anticolinérgicos activos en el parkinsonismo

	Nombres y formas comerciales	Actividad anticolinérgica	Actividad antihistamínica	Dosis inicial (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)
Benzatropina	—	+++	++	4	6-30
Biperideno	Akinetón (IV, PO, rectal)	+++	–	2	3-12
Cicrimina		+++	–	5	20
Clorfenoxamina	Disipal (PO)	++	++	150	200-600
Difenhidramina	Benadryl	++	+++		
Etopropazina o profenamina	Parsotil (PO)	+++	+	40	50-200
Etibenzatropina	Ponalid (IV, PO)	++	+++	3	6-12
Metixeno	Tremaril (PO)	+++	++	7,5	15-30
Orfenadrina	Mefeadina (PO)	+	+	150	200-400
Prociclidina	Kemadrén (PO)	+++	–	7,5	20-60
Trihexifenidilo o benzhexol	Artane (PO, rectal)	++	–	4	6-25

3. Eficacia y utilización clínicas

Se dirigen principalmente al tratamiento de la rigidez y sobre todo al del temblor; como suelen ser éstos los síntomas iniciales de los primeros estadios de la enfermedad, se utilizan al comienzo del tratamiento. En general son intercambiables en cuanto a la eficacia clínica, pero los enfermos pueden detectar diferencias en cuanto a tolerancia de reacciones adversas, por lo que será preciso cambiar de un preparado a otro; la dosificación se señala en la tabla 30-2. Su eficacia dura de 1 a 6 horas, con el efecto máximo a las 2-4 horas.

Conviene empezar con dosis pequeñas para que el enfermo se adapte y aumente su tolerancia; la dosis final se ajustará en función de la tolerabilidad y de su eficacia real. Puede ser necesario asociar amantadina o agonistas dopaminérgicos, y eventualmente levodopa, teniendo en cuenta los problemas que plantea la asociación de estos productos.

Los anticolinérgicos se emplean también en el control de las *discinesias agudas yatrogénicas* provocadas por bloqueantes dopaminérgicos, como los neurolépticos antipsicóticos y los no antipsicóticos que se utilizan como antieméticos (metoclopramida, cleboprida, etc.). La administración suele ser por vía parenteral: biperideno, 2-5 mg (IV o IM), difenhidramina, 5 mg (IM). Es también útil el diazepam, 10 mg (IV). Puede ser necesario repetir la dosis al cabo de algunas horas.

III. FARMACOLOGÍA DE LAS COREAS

La corea es un síndrome caracterizado por movimientos espontáneos excesivos, no repetitivos, de aparición irregular, distribuidos al azar y con aparición brusca.

Su intensidad varía desde un estado de inquietud motora con exageración discreta e intermitente de gestos, movimientos automáticos y expresiones mímicas, con movimientos agitados de manos y marcha inestable de tipo danzante, hasta un estado de movimiento involuntario anormal, violento e incapacitante.

Se admite que las coreas son alteraciones funcionales o estructurales del estriado, cuyo dato más característico es la hiperfunción relativa del sistema dopaminérgico nigroestriado. Pero estas alteraciones tienen una patogenia diversa que define los distintos tipos de corea. Además, en algunos cuadros la alteración dopaminérgica se acompaña de lesiones o alteraciones en otras estructuras cerebrales y, por lo tanto, de la alteración de otros sistemas de transmisión.

Las causas de corea son múltiples y comprenden las coreas degenerativas —corea de Huntington o coreas familiares benignas—, las autoinmunes —corea de Sydenham o corea en el lupus eritematoso sistémico—, las metabólicas —degeneración hepatocerebral adquirida—, las secundarias a patología vascular cerebral —corea senil— o las yatrógenas, causadas por fármacos y tóxicos.

1. Farmacología en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es la más grave y compleja de las que cursan con corea; tiene carácter hereditario autosómico dominante. En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la base genética de la enfermedad, cuyo gen está localizado en el brazo corto del cromosoma 4. Este gen presenta un segmento de ADN inestable; la enfermedad se origina por la repetición anómala de un triplete de nucleótidos CAG que condiciona un trastorno, aún desconocido, en la proteína producida por dicho gen, denominada huntingtina. Presenta graves lesiones en la corteza cerebral, el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido.

Las lesiones de la corteza conllevan la pérdida de las neuronas situadas principalmente en las láminas III, IV, V y VI de los lóbulos frontales y parietales; en el estriado hay una enorme destrucción de las neuronas pequeñas y medianas espinosas. Como consecuencia de esta masiva pérdida neuronal, se aprecia una fuerte disminución en el contenido de acetilcolina del estriado, así como de los sistemas neuroquímicos que, originados en las células medianas espinosas del estriado, proyectan hacia otros núcleos; así ocurre con el sistema GABA, sustancia P, péptidos opioides del sistema encefalina A (met-encefalina y heptapéptidos) y encefalina B (dinorfina).

Este hecho determina que lo que podría ser una terapéutica racional sustitutiva se convierta en un objetivo imposible: son demasiados los sistemas neuroquímicos deficitarios y las localizaciones cerebrales donde estos sistemas actúan, además del estriado, por lo que la administración de fármacos sustitutivos de los neurotransmisores deficitarios originaría un elevado número de efectos colaterales. La terapéutica de la enfermedad de Huntington debe seguir otros caminos que aborden más radicalmente su etiología genética, pero, en tanto llega esa solución, la farmacología trata de controlar lo que, dentro de la sintomatología motora, aparece como el signo neuroquímico más prominente: la hiperactividad dopaminérgica de las neuronas nígricas. Queda, asimismo, la patología de la corteza cerebral responsable de la demencia progresiva, inabordable hasta ahora a la terapéutica farmacológica.

Los sistemas eferentes del estriado ejercen funciones sobre diversos núcleos mesencefálicos y diencefálicos; destaca entre ellos la sustancia negra. Dada la variedad de elementos de transmisión con funciones reguladoras contrapuestas sobre la sustancia negra, el desequilibrio en dicho núcleo es grande, pero parece predominar la pérdida de la función inhibidora del GABA y quizá de algunos opioides. La hiperactividad dopaminérgica así producida se expresará a través de los restos celulares que vayan quedando en el estriado y, posiblemente, también a través de los sistemas eferentes que salen de la sustancia negra (vía zona reticular) hacia otros núcleos.

La acción farmacológica está dirigida a reducir la actividad dopaminérgica mediante:

a) Fármacos deplecionadores: **tetrabenazina** y **reserpina.**
b) Fármacos bloqueantes de receptores postsinápticos: **neurolépticos.**
c) Fármacos activadores de receptores presinápticos: **apomorfina** y **bromocriptina.**

Se han hecho también intentos, poco afortunados, de incrementar la actividad colinérgica (colina, lecitina y deanol) y la actividad GABAérgica (progabida, val-

proato sódico, muscimol y baclofeno).

1.1. Tetrabenazina y reserpina

Ambas deplecionan las vesículas que contienen dopamina en las neuronas dopaminérgicas, así como la 5-HT y la noradrenalina en sus respectivas neuronas. La tetrabenazina, una benzoquinolizina, aventaja a la reserpina en dos aspectos: no actúa sobre los sistemas monoaminérgicos periféricos y tiene una acción más rápida, más breve y menos intensa. En consecuencia, no produce hipotensión y su manejo es más cómodo, ya que permite ajustar la dosificación en menos tiempo y con menos riesgos. En la actualidad, la tetrabenazina es preferida claramente.

Se empieza la administración de tetrabenazina con 25 mg, 2 veces al día, y se aumenta gradualmente en 25 mg/día cada 2-4 días, sin exceder los 200 mg/día. La dosis habitual es de 100-150 mg/día, en 2 tomas. Puede provocar depresión, insomnio, hipotensión y signos de parkinsonismo.

La reserpina ha de emplearse con cautela, a dosis muy variables: de 2,5 a 10 mg/día. En cuanto a las reacciones adversas, véase capítulo 16.

1.2. Bloqueantes de receptores dopaminérgicos postsinápticos

Son los fármacos neurolépticos descritos en el capítulo 31. Unos enfermos responden mejor a un determinado tipo de neuroléptico que a otro, sin que sea posible predecir el resultado terapéutico con antelación. La actual preferencia se dirige a las butirofenonas y las benzamidas, ya que actúan más específicamente sobre receptores D_2 y, por lo tanto, tienen menos acción sedante e hipotensora que las fenotiazinas. El **haloperidol** es el más utilizado a dosis de 2-3 mg/día; conviene empezar con 0,5 mg, 3 veces al día, y aumentar 0,5 mg cada 3 días hasta obtener el resultado apetecido. Con la **pimozida** se empieza con 2 mg/día, aumentando en 2 mg cada 3 días hasta llegar a los 6-8 mg/día. La **tiaprida** se utiliza a la dosis de 100 mg, 3-4 veces al día. Entre las fenotiazinas, las más empleadas son la **perfenazina** (de 12 a 32 mg/día), la **trifluoperazina** (15 mg/día) y el **tiopropazato** (15-30 mg/día).

Las dosis de los neurolépticos son más bien pequeñas si se comparan con las que se prescriben como antipsicóticos; a pesar de ello pueden producir reacciones extrapiramidales distintas de las de la corea, sedación, hipotensión, pérdida de eyaculación, signos de bloqueo colinérgico muscarínico y aumento de peso. No siempre es fácil distinguir entre los síntomas propios de la enfermedad original y los que puedan ser secundarios al tratamiento.

La enfermedad es progresiva, por lo que se irá apreciando una pérdida constante en la eficacia de la terapéutica que, por otra parte, es estrictamente sintomática. La incapacidad motora, intelectual y psicológica exige medidas terapéuticas complementarias, no siendo la menor las ayudas física y psicológica que el enfermo y su familia necesitan.

1.3. Activadores de receptores presinápticos

A dosis bajas, fármacos como la apomorfina, la bromocriptina, etc., pueden estimular los autorreceptores presinápticos sin afectar los postsinápticos, reduciendo así la actividad de la neurona dopaminérgica. La dosis de **bromocriptina** es de 10 mg/día (oral), y la de **apomorfina** de 1-4 mg/día (parenteral). La intensa acción emética de la apomorfina puede ser controlada con domperidona.

2. Otros cuadros coreicos

Las alteraciones patológicas de la *corea de Sydenham,* el *lupus eritematoso sistémico,* la *corea senil,* la *degeneración hepatocerebral,* etc. comprenden también, en mayor o menor grado, al sistema estriado, si bien no presentan la agresividad evolutiva ni la implicación cortical que caracterizan a la corea de Huntington. La base del tratamiento es idéntica, aceptando la existencia de un predominio dopaminérgico como origen del cuadro coreico. Los fármacos a emplear son, por tanto, los estudiados en párrafos precedentes. Hay que señalar que en la corea senil se deben utilizar dosis más bajas en razón de la gran sensibilidad de los ancianos; se puede empezar con 1 mg de haloperidol, 1-2 veces al día, o con 25 mg de clorpromazina, 2 veces al día o con tiaprida, 100 mg 2-3 veces al día, aumentando cuidadosamente la dosis hasta que los síntomas mejoren.

En las *coreas yatrogénicas* (anfetaminas y anorexiantes en administración crónica, anticonceptivos hormonales y difenilhidantoína), es imprescindible establecer el diagnóstico etiológico exacto como paso obligado para suprimir la causa retirando la medicación.

IV. FARMACOLOGÍA DE LOS BALISMOS

El término *balismo* designa un movimiento anormal de las extremidades, brusco, rápido y violento, con un patrón motórico prácticamente constante y estereotipado; da la impresión de que la extremidad que lo sufre se dispara como un proyectil. La etiología más frecuente es la secundaria a accidentes cerebrovasculares (hemorragias o infartos); causas más raras son la levodopaterapia y otras lesiones cerebrales.

La lesión patológica es variable. Con mucha frecuencia alcanza el núcleo subtalámico, el pálido y el neoestriado, pero estas lesiones pueden acompañarse de lesiones en otros ganglios basales e, incluso, en áreas como la cápsula interna o la corteza sensitivomotora; la lesión del núcleo subtalámico no es esencial.

Existen argumentos indirectos para afirmar que en el

hemibalismo-hemicorea hay hiperactividad dopaminérgica: la enfermedad mejora con la administración de antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos y empeora con la administración de agonistas. Pero más que pensar en una alteración primaria del nigroestriado hay que suponer un desequilibrio en los mecanismos que regulan la expresión de dicha actividad en el pálido, el núcleo subtalámico, etc.

Los fármacos utilizados son los descritos para el tratamiento de las coreas. Cuando el síntoma es leve, se puede prescindir de tratamiento farmacológico; en el hemibalismo y la hemicorea graves, el tratamiento se inicia con **clorpromazina** (75-200 mg/día) y, si no se obtiene beneficio, se ensaya la **perfenazina** (3-32 mg/día), el **haloperidol** (2-8 mg/día), la **tetrabenazina** (de 75 a 300 mg/día) y la **reserpina** (2,5 mg/día); estas dos últimas son las de mayor potencia terapéutica. En algunos casos, los fármacos antidopaminérgicos no son eficaces y hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

V. FARMACOLOGÍA DEL TEMBLOR ESENCIAL

Es un temblor fundamentalmente de actitud que no tiene base patológica demostrable. La oscilación tremórica puede ser consecuencia de la inestabilidad en cualquiera de los servomecanismos de control motor; desde un determinado circuito de los ganglios basales y sus conexiones (vía dento-rubro-tálamo-cortical) hasta el servomecanismo que los receptores musculares ejercen sobre las motoneuronas del asta anterior, mediante el clásico reflejo monosináptico o a través de las vías transcorticales de reflejos de larga latencia. Se comprende, pues, que las alteraciones de sistemas diferentes ofrezcan una causa fisiopatológica distinta y respondan de manera diferenciada a la terapéutica.

La farmacología del temblor esencial es eminentemente empírica; se dispone de algunos grupos farmacológicos: los bloqueantes β-adrenérgicos y algunos antiepilépticos, como la primidona y el fenobarbital. Además, es conocida la capacidad del alcohol etílico para reducir el temblor esencial.

1. Bloqueantes β-adrenérgicos

Actúan probablemente a un doble nivel: periférico y central. Es bien conocida la acción tremorígena de las catecolaminas con actividad β_2, que activan receptores β_2 situados en los husos musculares, los cuales reciben inervación simpática. La isoprenalina y la adrenalina agravan el temblor fisiológico al aumentar la velocidad de contracción muscular; así, incrementan la tendencia a oscilar cuando las unidades motoras descargan a 8-12 Hz. Además, sensibilizan los husos neuromusculares con lo que refuerzan el papel de los reflejos de estiramiento.

Aunque el papel preponderante de los receptores β_2 en la eficacia tremorolítica está fuera de duda, no se puede descartar una acción β no selectiva central, ya que bloqueantes con selectividad predominante por β_1-receptores, como el metoprolol, son también eficaces en algunos casos de temblor intencional.

Los β-bloqueantes son particularmente eficaces en las siguientes formas de temblor esencial: *a)* el *temblor fisiológico exagerado,* de 8-12 Hz, en el que predomina el refuerzo del reflejo miotático periférico, el cual es activado por catecolaminas endógenas o exógenas, tirotoxicosis y fármacos diversos, y *b)* el denominado *temblor patológico benigno,* de preferencia familiar, 5-7 Hz, en el que participan alteraciones del circuito central tremorigénico y refuerzo periférico. No son activos en el *temblor esencial patológico grave,* en el que también participan componentes centrales y periféricos.

El fármaco más utilizado es el **propranolol,** que reduce la amplitud, pero no la frecuencia del temblor. Responde mejor el temblor de brazos y manos que el de la cabeza; puede mejorar el temblor de las cuerdas vocales. La dosis necesaria suele ser elevada; se inicia con 10-20 mg/día, que se duplican cada 3 o 4 días hasta un máximo (si es necesario) de 240 mg/día repartidos en 3 tomas. En casos de contraindicación para el propranolol, por bloquear receptores β_2, puede recurrirse al **metoprolol,** bloqueante más selectivo de receptores β_1, que atraviesa la barrera hematoencefálica y que, por lo tanto, actúa sobre mecanismos centrales; la dosis es de 25 a 60 mg cada 12 horas.

En cuanto a las reacciones adversas de estos compuestos, véase capítulo 16.

2. Antiepilépticos

La **primidona** es también eficaz en un importante porcentaje de casos de temblor esencial. Su farmacología general ya ha sido estudiada (v. cap. 29). El mecanismo de la acción terapéutica de este fármaco en el temblor no se conoce, aunque es de carácter central. La eficacia y la mejoría clínica provocadas por la primidona en el control del temblor esencial son similares a las de los β-bloqueantes en los casos con respuesta terapéutica. La dosis tremorolítica es de 125-500 mg/día, debiendo iniciar el tratamiento con dosis pequeñas. La mayor limitación para el uso de la primidona es la incidencia de reacciones adversas, fundamentalmente digestivas (náuseas y vómitos), que obligan a suspender la medicación en algunos casos. De forma similar a la primidona, también puede utilizarse el fenobarbital (v. cap. 29), a dosis de 50-200 mg/día, menos eficaz, pero mejor tolerado.

3. Alcohol etílico

Su acción se ejerce sobre el SNC por un mecanismo desconocido, y no a nivel periférico, ya que dosis pequeñas por vía intraarterial no reducen la actividad tremorigénica. Por vía oral, es eficaz a dosis de 0,15-0,20 g

por kg, lo que produce niveles de alcoholemia inferiores a 25 mg/100 ml.

Son muchos los enfermos que comprueban por sí mismos la eficacia del alcohol, pero es preciso desaconsejar su uso para no caer en el círculo vicioso que lleva a la adicción y al alcoholismo crónico.

VI. FARMACOLOGÍA DE LAS DISTONÍAS Y LAS DISCINESIAS

1. Distonías

El término *distonía* engloba las discinesias caracterizadas por movimientos involuntarios anormales, bizarros y ajustados por lo general a un patrón motor estereotipado, que pueden distorsionar cualquier parte de la economía. La distonía ocurre como consecuencia de la tensión muscular originada por la contracción simultánea de músculos antagonistas.

La mayoría de las distonías no tienen una base fisiopatológica establecida, desconociéndose también la base anatomopatológica.

Las distonías pueden ser generalizadas o focales. La distonía generalizada se conoce con los epónimos de distonía de torsión o distonía muscular deformante y acaba afectando toda la economía. El 80 % de los casos son familiares. Para muchos de estos casos se ha localizado el gen mutante en el cromosoma 9. Las distonías focales no son familiares y pueden afectar cualquier grupo muscular corporal. Las más frecuentes son el tortícolis espasmódico, que afecta el cuello, el síndrome de Meige, que afecta la cara con aparición de blefarospasmo y distonía oromandibular, y la disfonía espasmódica.

Al carecer de datos neuroquímicos, fisiopatológicos y neuropatológicos, la terapéutica farmacológica se ha dirigido a aliviar los mecanismos básicos del síndrome, es decir, la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas y la activación excesiva de músculos que se va difundiendo ampliamente. Sin embargo, la información lograda con el estudio de las distonías sintomáticas sugiere lesiones de los ganglios basales. Por otra parte, se han descrito algunos casos de distonía de torsión idiopática que cursan con aumento de dopamina-β-hidroxilasa; son clásicos los fenómenos distónicos producidos por la levodopaterapia en enfermos parkinsonianos y son útiles en algunos casos los inhibidores de la actividad dopaminérgica. La hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos provocada por el bloqueo crónico de receptores colinérgicos causa síndromes distónicos superponibles plenamente a los de la distonía de torsión. Todo ello sugiere que en ciertas distonías puede existir un desequilibrio con predominio de actividad dopaminérgica. Finalmente, en la distonía de torsión puede haber también un componente de hiperfunción colinérgica, ya que en ocasiones mejora con fármacos anticolinérgicos y empeora con fisostigmina.

Como consecuencia de esta indefinición, la terapéutica es eminentemente sintomática y empírica. Los principales fármacos utilizados son: *a)* anticolinérgicos, *b)* benzodiazepinas, *c)* toxina botulínica, *d)* antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos y *e)* agonistas dopaminérgicos.

1.1. Anticolinérgicos

Se ha empleado principalmente el **trihexifenidilo** o **benzhexol** (v. II, D), que puede mejorar la *distonía generalizada* o *segmentaria* rebelde a otra medicación. Las dosis han de ser altas, superiores a las utilizadas en la enfermedad de Parkinson, por encima de los 30 mg/día; a veces se llega a 100 mg/día. Su principal limitación la constituyen las reacciones adversas.

1.2. Benzodiazepinas

La más útil es el **diazepam,** que es el fármaco más empleado en la distonía de torsión, si bien sus efectos terapéuticos no son muy llamativos. Es posible que su eficacia se deba a su especial capacidad de producir relajación muscular como consecuencia de su actividad inhibidora espinal y supraspinal (v. cap. 26). Se requieren en general dosis altas, ya que su mayor eficacia se consigue con dosis superiores a los 50 mg/día. Esto representa una administración en que se incrementen las dosis muy lentamente, para que aparezca el mayor grado posible de tolerancia a la sedación y somnolencia.

1.3. Toxina botulínica

Es un potente inhibidor de la conducción neuromuscular actuando a nivel presináptico sobre la liberación de acetilcolina, cuya frecuencia es intensamente reducida (v. cap. 13). Se produce así una disminución muy acusada de la actividad motora en el territorio muscular donde actúa la toxina. Existe cierto período de latencia entre la administración de la toxina y la aparición de la mejoría clínica, debido probablemente a la persistencia de liberación espontánea de acetilcolina.

La inyección local de toxina botulínica es en la actualidad el tratamiento de elección en ciertos tipos de distonías focales, especialmente en las de tipo craneal (blefarospasmo y distonía espasmódica) y, en menor medida, en la distonía focal cervical. La inyección local en el territorio muscular afectado, si se realiza de forma adecuada, no suele provocar reacciones adversas de carácter general, aunque son relativamente frecuentes algunos efectos secundarios de tipo local, que dependen de la musculatura afectada (ptosis, lagrimeo e hipotonía). La respuesta terapéutica en los casos de distonía craneal es buena, aunque su efecto se agota a los 3 meses. La canti-

dad de toxina que se ha de inyectar, así como la necesidad de efectuar administraciones repetidas, depende del territorio muscular afectado y de la severidad del cuadro distónico.

1.4. Antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos

Algunos pacientes mejoran de manera considerable con **haloperidol, tiaprida** o fenotiazinas, pero las mejorías suelen ser pasajeras y no existen datos clínicos de predicción. La **pimozida,** al menos en monoterapia, no parece que tenga gran valor terapéutico, pero éste puede aumentar en asociación con anticolinérgicos.

1.5. Agonistas dopaminérgicos

Los resultados sobre la actividad de la **levodopa** son contradictorios, unos positivos y otros negativos. No hay que olvidar que puede haber remisiones espontáneas de la distonía de torsión, lo que obliga a ser cautos y aplicar adecuadamente las reglas de los ensayos clínicos. En cuanto a otros agonistas dopaminérgicos, la **bromocriptina** a la dosis de 1 mg/kg puede ser beneficiosa en la distonía de torsión craneal, y la **lisurida** a dosis de 0,2 mg/día ha sido útil en la distonía focal de tipo blefarospasmo oromandibular y en la distonía segmentaria, como el tortícolis espasmódico.

1.6. Otros fármacos

La **carbamazepina,** el **baclofeno** y las **sales de litio** son eficaces en algunos casos. La terapéutica, finalmente, puede requerir la utilización de la estimulación eléctrica transcutánea y la lesión neuroquirúrgica con talamotomía bilateral.

2. Síndrome de Gilles de la Tourette

Enfermedad crónica caracterizada por la presencia de tics simples y complejos que afectan de manera irregular y multifocal los músculos de cara, cuello y extremidades superiores, incluyendo tics guturales y verbales. El cuadro mejora con fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos postsinápticos o que activan los autorreceptores. Por ello se piensa que también en este síndrome hay hiperactividad dopaminérgica.

El 70-80 % de los enfermos mejora con fármacos bloqueantes dopaminérgicos. El **haloperidol** se emplea a dosis de 0,5-3 mg/día, aunque con frecuencia es preciso aumentar la dosis; la **pimozida** se inicia con 1-2 mg por día y se aumenta en 1-2 mg cada 10 días hasta alcanzar la dosis estable, que oscila entre 7 y 16 mg/día. En general, la pimozida produce menos sedación y extrapiramidalismo que el haloperidol. Puesto que la enfermedad es crónica, los fármacos han de ser utilizados durante mucho tiempo, con el peligro consiguiente de las reacciones adversas, incluida la discinesia tardía.

3. Discinesias yatrogénicas

3.1. Agudas

Se deben a la reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas, por bloqueo de receptores o por depleción neuronal. Adoptan formas clínicas muy variadas: tortícolis, contracción sostenida de la lengua, trismo, crisis oculógiras y opistótonos, que ocasionan, si no se piensa en su carácter yatrógeno, abundantes y graves confusiones diagnósticas (meningitis, tétanos, etc.). Se parecen mucho a las discinesias producidas por la levodopaterapia en el parkinsonismo o por agonistas dopaminérgicos en primates. Es posible que el bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos en el estriado ocasione hiperactividad colinérgica en algunas neuronas y aumento reactivo de la actividad dopaminérgica. Esta activación de la síntesis y liberación de dopamina sería capaz de vencer el bloqueo en aquellos receptores cuya estimulación excesiva origina respuestas discinéticas.

El tratamiento de estas reacciones se lleva a cabo principalmente con anticolinérgicos centrales, como se indica en II, D, 3, o con diazepam.

3.2. Crónicas

Se trata de la *discinesia tardía,* síndrome que aparece tras varios meses o años de tratamiento con neurolépticos (v. cap. 31).

VII. FARMACOLOGÍA DE LAS MIOCLONÍAS

La *mioclonía* es un fenómeno que consiste en una sacudida muscular originada por una contracción muscular breve semejante a la que se produce cuando se estimula eléctricamente un nervio periférico. Por definición, es un fenómeno que se origina siempre en el SNC. En general son distinguibles de los otros movimientos anormales, pero a veces las mioclonías se presentan combinadas con otros movimientos anormales en algunas enfermedades de los ganglios basales; en estos casos, su diagnóstico requiere el análisis electrofisiológico.

Las mioclonías se pueden clasificar en: *a)* fisiológicas exacerbadas, *b)* esenciales, *c)* nocturnas, *d)* sintomáticas, en especial las de origen postanóxico, *e)* segmentarias y *f)* epilépticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, pueden ser de origen cortical, subcortical y espinal.

1. L-5-Hidroxitriptófano (L-5-HTP)

Es el precursor de la 5-HT (v. cap. 19). En asociación con la carbidopa, que inhibe periféricamente su trans-

formación en 5-HT, es útil para el tratamiento de las mioclonías postanóxicas y postraumáticas, variable en las mioclonías velopalatinas y mediocre en las de otros tipos. Dentro de las postanóxicas y postraumáticas, la eficacia es mayor en las de origen reticular reflejo que en las de origen cortical. En las primeras, y de acuerdo con datos obtenidos en mioclonías experimentales producidas por DDT, el 5-HTP parece que incrementa la actividad de los núcleos serotonérgicos del rafe sobre diversas neuronas de la oliva inferior (v. cap. 24); estas neuronas controlarían la mioclonía a través del circuito «oliva-fibras trepadoras-células de Purkinje-núcleo fastigial-núcleo reticular gigantocelular».

El L-5-HTP se administra por vía oral, empezando con 100 mg/día repartidos en 2-3 tomas, que se aumentan 100 mg cada 2-3 días según tolerancia; la carbidopa se administra inicialmente a 25-50 mg/día. Se puede llegar a las dosis máximas de 3 g/día de L-5-HTP y 300 mg/día de carbidopa, en 6 tomas. Las reacciones adversas son notables: trastornos gastrointestinales (vómitos, náuseas o diarrea en el 70 %), mareos, cambios psíquicos, somnolencia, dolores abdominales e hipotensión. Se producen fenómenos de tolerancia, de forma que los efectos secundarios desaparecen con el tiempo, pero en ocasiones no es posible proseguir esta terapéutica.

2. Clonazepam

Sus características farmacológicas se estudian en el capítulo 29. Es el fármaco de elección en las mioclonías esenciales y en las de aparición nocturna. Solo o en asociación con otros fármacos (valproato sódico y primidona), el clonazepam también puede mejorar la sintomatología en ciertas mioclonías sintomáticas, segmentarias y epilépticas, así como en las mioclonías graves complejas de origen cortical. Se administra por vía oral a dosis de 4-8 mg/día en 3-4 tomas.

3. Valproato sódico

Derivado del GABA, cuya farmacología general se estudia en el capítulo 29. Es el fármaco de elección en las mioclonías epilépticas. En combinación con otros fármacos se utiliza también en el tratamiento de ciertas mioclonías postanóxicas y sintomáticas. Se administra a la dosis de 1-2 g/día.

4. Otros fármacos

En ciertos tipos de *mioclonus* cortical se emplea el **piracetam** (v. cap. 34), solo o asociado a clonazepam o valproato. La dosis es de 8-9 g/día, en 3 tomas, comenzando con 2 g/día. La **primidona** (v. cap. 29) se utiliza, asociada a otros fármacos, en el tratamiento del *mioclonus* grave.

VIII. FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS

1. Mecanismos patógenos de la espasticidad

La espasticidad se suele definir como una alteración de la función motora en la que existe un aumento velocidad-dependiente en la resistencia al estiramiento pasivo de los músculos, que se acompaña de hiperactividad en los reflejos tendinosos. Sin embargo, el aumento de los reflejos de estiramiento no es más que una de las alteraciones múltiples de la función motora que aparecen en las lesiones de la motoneurona superior. En muchos pacientes, la limitación del movimiento se debe a la contracción conjunta de músculos agonistas y antagonistas o a un patrón disinérgico de contracción muscular; en otros aparecen reflejos involuntarios exagerados o espontáneos de flexión. Además, con frecuencia acompañan a la espasticidad fenómenos de paresia o de pérdida de la función dextro, que incapacitan seriamente al paciente. Finalmente, puesto que la presentación clínica depende del lugar y del grado de la lesión (médula, tronco o cerebro), aparecen patrones variados de espasticidad, de ahí que los mecanismos fisiopatológicos no sean siempre los mismos y que la respuesta terapéutica también pueda ser distinta.

La espasticidad no es un síntoma agudo sino un síndrome que, en la mayoría de los casos, se desarrolla gradualmente y persiste después de modo indefinido. En su desarrollo hay que considerar no sólo las vías y células lesionadas sino los mecanismos y procesos que se van desencadenando posteriormente: brotes de fibras nerviosas no lesionadas, fenómenos de hipersensibilidad por denervación y de degeneración transináptica, canalización de sinapsis hasta entonces silentes; en suma aparecen una nueva plasticidad y un nuevo ambiente que perturban el proceso normal de control.

La base patógena fundamental de la espasticidad radica en la pérdida o en la desestructuración de los mecanismos de control supraspinal, que regulan los mecanismos espinales y sus correspondientes arcos reflejos, esquematizados en la figura 30-3. Todos los elementos que intervienen en estos arcos reflejos reciben una doble influencia supraspinal descendente, activadora e inhibidora: neuronas sensoriales primarias, neuronas intercalares excitadoras o inhibidoras, células de Renshaw y motoneuronas α y γ (fusimotoras). Cada vez es mayor la importancia que se da a la acción de las vías descendentes de carácter inhibidor, que actúan tanto sobre los reflejos polisinápticos excitadores como sobre los reflejos inhibidores. La lesión de estas vías y mecanismos significa la alteración de las relaciones interneuronales. En consecuencia, aparece una exageración de reflejos polisinápticos o una reducción en la actividad de las vías de inhibición postsináptica y en los mecanismos de inhibición presináptica, tan importantes para mantener los procesos de inhibición recíproca, inhibición recurrente e inhibición autógena.

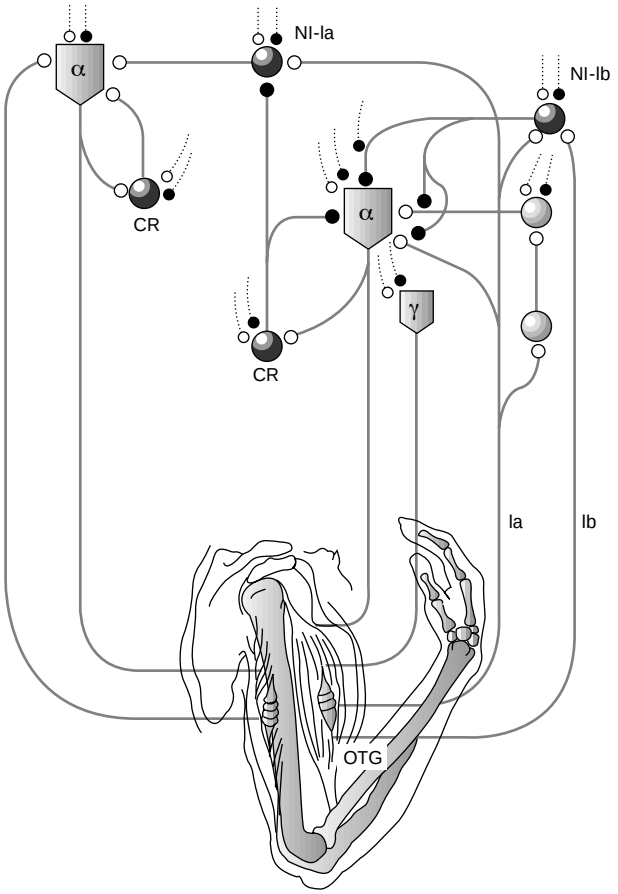


Fig. 30-3. Esquema de inervación motora de músculos flexores y extensores, y de los mecanismos reflejos espinales de autorregulación. α: motoneurona α; γ: motoneurona γ; Ia: fibras aferentes de terminaciones fusales primarias que transmiten mono y polisinápticamente; Ib: fibras que parten de los órganos tendinosos de Golgi (OTG) y activan las neuronas intercalares (NI-Ib), las cuales inhiben motoneuronas homónimas (inhibición autógena: obsérvese que la inhibición puede ser postsináptica o presináptica); NI-Ia: neurona intercalar que vehicula procesos de inhibición recíproca; CR: células de Renshaw que median la inhibición recurrente. Sinapsis excitadora: botón blanco; sinapsis inhibidora: botón negro. A su vez, todas las células (motoneuronas α y γ, de Renshaw, intercalares excitadoras e inhibidoras) están sometidas a influencias tanto activadoras (…○) como inhibidoras (…●) provenientes de vías descendentes supraspinales. (Modificado de Pierrot-Deseilligny.)

Entre los neurotransmisores presentes en la médula espinal, es preciso señalar la acetilcolina como elemento esencial de transmisión de las motoneuronas α. Pero la médula contiene otros numerosos neurotransmisores, unos de naturaleza intrínseca y otros de origen supraspinal. Entre los primeros destacan el GABA y la glicina como aminoácidos de carácter inhibidor; se considera que la glicina es un transmisor liberado por las interneuronas inhibidoras responsables de la inhibición recíproca y por las células de Renshaw responsables de la inhibición recurrente, y que el GABA es el principal transmisor implicado en los procesos de inhibición presináptica. A nivel espinal se aprecian los dos tipos de receptores GABA, el A y el B (v. cap. 24); el A se observa con mayor frecuencia en localización presináptica, mientras que el B puede estar tanto en situación presináptica como en las dendritas. Se ha propuesto el L-glutamato como transmisor excitador en las terminaciones de gran diámetro (fibras aferentes primarias mielínicas) y el L-aspartato como el transmisor de las interneuronas excitadoras. Abundan también las fibras descendentes que liberan neuropéptidos como neurotensina, somatostatina, vasopresina, angiotensina, péptidos opioides, sustancia P, etc., y que presentan terminaciones en regiones de la médula relacionadas con los reflejos motóricos. Igualmente, la médula recibe en su asta anterior inervación serotonérgica y noradrenérgica; sin embargo, se desconoce todavía el papel que cada uno de estos neuromoduladores ejerce en el control del movimiento y del tono muscular.

2. Baclofeno

2.1. Acciones farmacológicas

Es un derivado lipófilo del GABA [β-(clorofenil) GABA] (fig. 30-4) que atraviesa la barrera hematoencefálica. En la médula deprime la excitación monosináptica y polisináptica de las motoneuronas e interneuronas. El baclofeno es un agonista estereoselectivo del receptor $GABA_B$, siendo la forma (—) más activa farmacológica y bioquímicamente.

Reduce la espasticidad tanto en pacientes con sección espinal completa como incompleta, lo que indica que su acción se ejerce, como mínimo, a nivel espinal. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores en la terminación presináptica, donde se han identificado receptores $GABA_B$ en diversas localizaciones del SNC. Esta inhibición de la liberación al parecer está relacio-

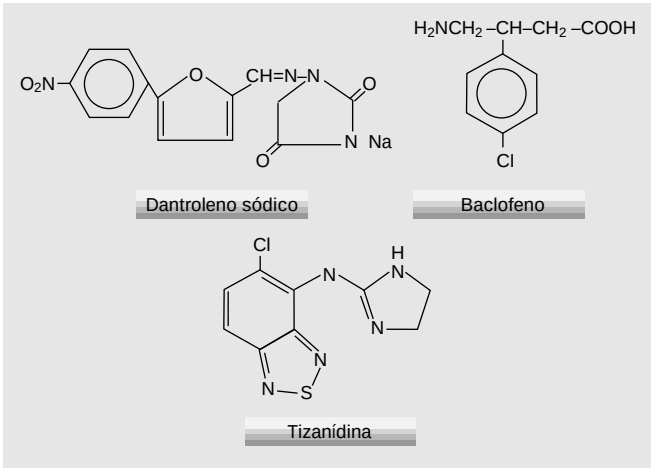


Fig. 30-4. Estructura de fármacos antiespásticos.

nada con la reducción de la entrada de Ca^{2+} en la terminación (v. cap. 3).

En ocasiones muestra también actividad analgésica en pacientes con espasticidad; esta acción puede deberse a mecanismos de inhibición presináptica sobre aferentes nociceptivos espinales o a una acción supraspinal.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 2 horas. Se elimina sin metabolizar, por orina, en el 70-80 % y tiene una semivida de 3-4 horas.

2.3. Reacciones adversas y modo de administración

Las más frecuentes son la sedación (10 %) y las náuseas. Conviene empezar poco a poco, con 5 mg 2-3 veces al día, y aumentar lentamente, pudiendo llegar a 100 mg/día; no obstante, en muchos pacientes basta con 5-10 mg, 4 veces al día. Aparecen también hipotonía muscular, debilidad, vértigo, confusión, cambios de humor, cefalea y a veces insomnio. La retirada brusca de baclofeno puede provocar alucinaciones o un cuadro de rebote caracterizado por un aumento en el número y la intensidad de los espasmos flexores. Recientemente se ha comenzado a utilizar la administración de baclofeno por vía *intratecal,* para el tratamiento a largo plazo de aquellos pacientes cuya espasticidad no se controla bien con la administración oral. La mejoría obtenida por esta vía parece superior a la conseguida por vía oral, con una menor incidencia de efectos secundarios sistémicos.

Resulta particularmente útil para reducir la frecuencia y la intensidad de los espasmos flexores y extensores que resultan dolorosos o perturbadores, sean espontáneos o provocados por estímulos externos, por ejemplo, en enfermos con esclerosis múltiple o en parapléjicos o cuadripléjicos con lesiones de médula por traumatismo. Presenta como ventaja frente al dantroleno el hecho de no limitar la fuerza contráctil (v. más adelante). Sin embargo, al contrario que éste, el baclofeno es poco útil en enfermos con lesiones cerebrales.

3. Dantroleno

Es un derivado hidantoínico (fig. 30-4) útil en la espasticidad tanto espinal como supraspinal. Su acción se ejerce sobre el propio aparato contráctil de la fibra muscular: parece inhibir la liberación de iones Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico, impidiendo así la activación del aparato contráctil y reduciendo la fuerza mecánica de la contracción, pero este bloqueo no es completo, por lo que no hay supresión total de la contracción. Estos efectos son mayores en las fibras musculares de contracción rápida que en las de contracción lenta y se afectan más las respuestas contráctiles a una única sacudida que a una excitación tetánica de alta frecuencia; pero cada músculo presenta su respuesta óptima al dantroleno a una frecuencia específica. Esto significa que los efectos clínicos dependerán del balance existente entre las frecuencias de activación de una motoneurona y el tipo de fibra muscular activado; por lo tanto, su acción no es constante ni uniforme.

El dantroleno afecta también la contracción de las fibras musculares existentes en los husos musculares y reduce el incremento de la descarga de las fibras aferentes provocada por la estimulación de fibras fusimotoras.

Se absorbe por vía oral de forma incompleta (20 %), con un $t_{máx}$ de 1 hora, se metaboliza en su mayor parte, siendo uno de sus metabolitos parcialmente activo; la semivida es de unas 9 horas.

Sus reacciones adversas más importantes son diarrea, náuseas, somnolencia y debilidad muscular que llega a incapacitar al paciente para la deambulación. Puede aparecer una reacción idiosincrásica de toxicidad hepática, más frecuente en mujeres mayores de 35 años que toman estrógenos, y aparece unos 45 días después de iniciado el tratamiento.

Se debe empezar con 12,5-25 mg, una vez al día, y después aumentar a 25 mg, 2-3 veces al día, para continuar aumentando hasta llegar a los 400-800 mg/día (en general basta con 400 mg/día). Si no se demuestra un beneficio claro en 6 semanas (o en 2, después de alcanzar la dosis máxima tolerable), se debe suspender el tratamiento. Es particularmente útil en la espasticidad de pacientes cuyos cuidados primarios de atención son difíciles a causa de contracciones musculares graves y prolongadas, y a los que no se les causa un perjuicio especial por reducir su potencia muscular. Por lo general, no es útil en pacientes ambulatorios, a menos que el beneficio sea mayor que el perjuicio. Debe valorarse su uso en enfermos que padezcan esclerosis múltiple grave, paraplejía o cuadriplejía por lesión espinal, parálisis cerebral o accidentes vasculocerebrales.

En cuanto a la utilización en la *hipertermia maligna,* véase capítulo 28.

4. Benzodiazepinas

En el capítulo 26 se expone la actividad fundamental de este grupo de fármacos y el mecanismo de su acción GABAérgica. En la médula espinal provocan inhibición presináptica, debida a la potenciación de los mecanismos intrínsecos del GABA. Se cree que el aumento de la inhibición presináptica en la médula de los pacientes espásticos debe reducir la liberación de transmisores excitadores de las fibras aferentes y, así, disminuir la amplificación de reflejos miotáticos y flexores. El nivel de acción es, al menos, espinal ya que el diazepam beneficia a pacientes con sección medular completa, pero probablemente actúa también a nivel supraspinal, favoreciendo la acción de los sistemas inhibidores descendentes; de hecho, deprime reflejos polisinápticos más fácilmente en animales con tronco y médula intactos que en animales con médula seccionada.

La benzodiazepina más utilizada es el diazepam, cuyas características farmacocinéticas se explican en el capítulo 26. Su administración se inicia lentamente, con 2-5 mg, 2 veces al día; se puede llegar hasta los 30-40 mg, una vez creada cierta tolerancia a la acción sedante, que muchas veces limita la posibilidad de administrar una dosis plena. En ocasiones se crea también tolerancia a la acción antiespástica, en cuyo caso resulta útil suspender unos meses la administración.

5. Tizanidina

La tizanidina (fig. 30-4) es un agonista de los α_2-adrenoceptores centrales (v. cap. 15, III, B, 2), un mecanismo de acción exclusivo entre los agentes antiespásticos. Inhibe selectivamente las vías reflejas polisinápticas, probablemente reduciendo la liberación de aminoácidos excitadores, como el glutamato a nivel presináptico. La dosis de inicio de este fármaco es de 2 mg cada 8-12 horas, pudiendo alcanzarse con incrementos de 4 mg/semana una dosis máxima de 36 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son sensación de mareo, fatiga y sequedad de boca. Las ventajas de la tizanidina son la mejor tolerancia en comparación con baclofeno y diazepam, la producción de una menor debilidad muscular en comparación con el resto de los antiespásticos y, sobre todo, que, dado su mecanismo de acción diferente, puede utilizarse no sólo en monoterapia sino también en asociación con otros agentes antiespásticos.

6. Toxina botulínica

El mecanismo de acción de la toxina botulínica ha sido ya abordado en este capítulo (v. VI, 1.3). La toxina botulínica es útil en el tratamiento local de las contracturas secundarias a la espasticidad, que aparecen en la musculatura flexora en miembros superiores y extensora en miembros inferiores. El principal inconveniente de este tratamiento es que provoca cierta debilidad, si bien transitoria, del músculo infiltrado. La cantidad de toxina que debe infiltrarse dependerá del territorio muscular afectado.

7. Otros fármacos

Dado que las reacciones adversas de los fármacos descritos a veces pueden limitar seriamente su eficacia, se ha propuesto la utilidad como antiespásticos de diversas sustancias como la carbamazepina, la progabida, la fenitoína, así como el aminoácido inhibidor glicina.

BIBLIOGRAFÍA

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.

Brandt T, Caplan LR, Dichangs J, Diener HC, Kennard C. *Neurological disorders: course and treatment.* San Diego: Academic Press, 1996.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160-164.

Cedarbaum JM. Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. *Clin Pharmacokinet* 1987, 13: 141-178.

Coward DM. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994; 44: 6-11.

Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanism of action. *Ann Neurol* 1985; 17: 107-116.

Flórez J, Martínez-Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica,* vol. I, caps. 14-23. Pamplona: Eunsa y Publ Univ Santander, 1983.

Grandas F. Aplicaciones clínicas de la toxina botulínica. *Neurología* 1995; 10: 224-233.

Kurlan R. *Treatment of movement disorders.* Filadelfia: Lippincott, 1995.

Linazasoro G. Clozapina. *Neurología* 1995; 10: 92-99.

31

Fármacos antipsicóticos neurolépticos

J. Flórez

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definiciones y planteamiento general

En el presente capítulo se estudia un conjunto de fármacos que se caracterizan por mostrar su máxima eficacia en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas y tóxicas, y de las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica, de ahí que a veces se los denomine fármacos *antipsicóticos* o *antiesquizofrénicos*. El término *neuroléptico* proviene del complejo síndrome farmacológico que producen en la especie humana y en los animales.

Aunque los neurolépticos no actúan de modo exclusivo sobre la enfermedad esquizofrénica, la asociación entre fármacos y enfermedad está establecida tan firmemente que el avance en el estudio de los mecanismos patogénicos de la enfermedad esquizofrénica se ha visto condicionado fuertemente por el curso de la investigación sobre las acciones de los neurolépticos. Si a ello se suma el hecho de que determinados agentes psicomiméticos provocan síndromes mentales afines a ciertos estados esquizofrénicos, se comprende que la psiquiatría biológica se esfuerce por hallar la alteración neuroquímica o neuropatológica responsable de la iniciación o del mantenimiento de las psicosis esquizofrénicas.

La esquizofrenia no es una entidad unitaria sino que se expresa de manera diferente en cada individuo, por lo que no existe un tratamiento único en todos los casos. La terapéutica se basa en una doble línea de acción: los fármacos neurolépticos y la terapia psicosocial; desdeñar cualquiera de estas formas representa una mente frustrada por los prejuicios y la ignorancia. Los neurolépticos reducen el número de enfermos hospitalizados, mejoran sustancialmente algunos de los síntomas de la esquizofrenia, facilitan el desarrollo de los programas de rehabilitación individual y comunitaria, permiten al enfermo pensar con más claridad y relacionarse mejor con su medio y reducen el número de recaídas, pero tienen evidentes limitaciones: continúa habiendo recaídas a pesar de mantener el tratamiento, hay síntomas que no responden y aspectos de la conducta que no mejoran, provocan reacciones adversas que complican o perturban la vida del enfermo. Ciertamente, los neurolépticos por sí mismos no enseñan a los enfermos a enfrentarse con su problema y su entorno, ni a sus familiares a adaptarse positiva y abiertamente con la situación creada por el paciente esquizofrénico. Tanto unos como otros necesitan aprender, o volver a aprender, las habilidades individuales y sociales indispensables para vivir en comunidad y con sociabilidad. Por ello, las formas de psicoterapia social e individual son indispensables, siempre que se apliquen con el mismo rigor científico que exigimos para la prescripción de un medicamento.

2. Trastorno esquizofrénico

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por presentar distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a una persona la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. Sin entrar en el terreno de las numerosas clasificaciones que atienden a variables o criterios muy diversos, es conveniente referirse a una que, aun tratándose de una excesiva simplificación, mantiene todavía su impacto y su influencia tanto en el ámbito de la teoría biológica como en el de la aplicación terapéutica práctica. Esta clasificación se basa en el predominio que tengan los llamados síntomas positivos o negativos en la manifestación del trastorno esquizofrénico.

La esquizofrenia *positiva* presenta una sintomatología expresiva, con pensamientos delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje y de la conducta. En estos pacientes, el inicio suele ser más brusco; cuando la enfermedad remite, el funcionamiento social suele ser aceptable, son menos claras o manifiestas las alteraciones morfológicas del cerebro y responden relativamente bien a la medicación antipsicótica actualmente en uso. Los síntomas *negativos* representan más bien una pérdida o disminución de las funciones normales: pobreza de expresión lingüística, retraimiento y pérdida de la sociabilidad, embotamiento de las emociones y dificultad para extraer satisfacción de las situaciones objetivamente agradables. El conjunto de estos síntomas suele ser más rebelde al tratamiento con los neurolépticos habituales. A diferencia de los pacientes que presentan abundantes síntomas positivos, tienden a mostrar un deterioro progresivo que quizá refleje la evolución de alteraciones morfológicas del cerebro, muy especialmente el agrandamiento de los ventrículos cerebrales (v. más adelante).

Evidentemente hay numerosos pacientes en los que la sintomatología es mixta, con manifestaciones positivas y negativas, y su pronóstico terapéutico es más incierto, pero es bueno, como principio, atenerse a esta clasificación que puede servir para establecer las decisiones terapéuticas.

Uno de los méritos de esta clasificación ha sido la de centrar la atención en los síntomas mentales para deducir, a partir de ellos, los mecanismos cerebrales responsables de su aparición; es una aproximación neuropsicológica que se extiende, naturalmente, al análisis morfológico de las estructuras cerebrales correspondientes mediante técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas *in vivo* y análisis anatomopatológico *post mortem*. Y todo ello con un fondo evidente de base: la teorización

patogenética de cuáles son las regiones cerebrales afectadas y cuál es el origen de dicha afectación. La idea responde al concepto de que detrás del predominio de ciertos síntomas se encuentran alteraciones de ciertas áreas, sin perjuicio de que las alteraciones de procesos muy fundamentales y generales puedan favorecer o fomentar la creación de un terreno que facilite la aparición ulterior de trastornos más específicos.

3. Mecanismos patogenéticos

Nadie cuestiona ya la existencia de una base genética de la enfermedad esquizofrénica y, por lo tanto, de material genético que de alguna manera influye en la instauración y la expresión de la esquizofrenia. Se discute, lógicamente, la proporción en la que el factor genético contribuye y el tipo de influencia que ejerce (p. ej., directa o indirecta, decisiva o predisponente). En este sentido, los estudios de ligamiento genético están siendo poco concluyentes; se trabaja en la región seudoautosómica del cromosoma X, así como en el cromosoma 22. Es indudable también la influencia de factores ambientales (sociales, familiares y laborales) o de factores lesivos (víricos, tóxicos e hipóxicos) que posiblemente actúen en fases muy tempranas del desarrollo cerebral; estos factores facilitan la desestructuración de circuitos y áreas que posteriormente condicionan la aparición de la sintomatología esquizofrénica.

Como antes se ha indicado, los estudios de neuroimagen, de electrofisiología y de anatomía patológica demuestran la existencia de alteraciones concretas y circunscritas, muy diversas en grado y distribución, que afectan principalmente estructuras del sistema límbico (hipocampo y corteza entorrinal), corteza prefrontal y frontal (especialmente dorsolateral), ganglios de la base y diencéfalo. Se aprecia con cierta frecuencia reducción de la densidad celular en algunas capas de la corteza prefrontal y del hipocampo, desorganización de la estructuración por capas, desplazamiento heterotópico de grupos neuronales, aumento del tamaño de los ventrículos (cuanto más temprano es el inicio de la enfermedad, mayor es la probabilidad de que aumente el tamaño ventricular). Es también frecuente la demostración de una reducción de la actividad metabólica de la corteza frontal, especialmente la prefrontal dorsolateral. Algunas de estas alteraciones pueden guardar relación con la sintomatología: los trastornos del sistema límbico suelen ser relacionados con los cambios del mundo afectivo (desapego social y falta de emocionalidad), y los de la corteza prefrontal con algunos de los síntomas negativos. Quizá la relación más concordante esté entre el predominio de la sintomatología negativa y el agrandamiento de los ventrículos cerebrales, aunque tampoco éste sea un hallazgo constante.

La exposición de cuanto antecede no tiene un objetivo meramente informativo. Trata de mostrar la realidad del cerebro esquizofrénico como base para la comprensión de su patología y, desde nuestra perspectiva farmacológica y terapéutica, como único modo de encontrar una explicación coherente a la acción beneficiosa de los fármacos empleados en la terapéutica de esta enfermedad. En este punto y aunque sea anticipando la explicación de los mecanismos de acción de los antipsicóticos, no es posible silenciar que estos fármacos presentan como elemento farmacodinámico más característico su capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos de diversos subtipos. Por este motivo, gran parte de la investigación biológica sobre la esquizofrenia ha girado alrededor de la hipótesis dopaminérgica como elemento crítico en la patogenia de la enfermedad. Esto no significa que el trastorno de la actividad funcional dopaminérgica fuera el elemento primario (temporalmente hablando) y ni siquiera fundamental (en cuanto a su peso específico), pero sí lo suficientemente importante como para considerarlo un factor crítico en la evolución de la enfermedad y en la acción de los fármacos. Sin embargo, ha fracasado sistemáticamente el intento de encontrar signos químicos y físicos de hiperactividad dopaminérgica en el trastorno esquizofrénico: no hay aumento de actividad electrofisiológica y bioquímica en las neuronas dopaminérgicas, y sólo en ocasiones se encuentra un pequeño aumento de receptores dopaminérgicos D_2 en algunas áreas (antes de suministrar fármacos antidopaminérgicos).

La teoría dopaminérgica, pues, es insuficiente para dar una cabal explicación de la enfermedad esquizofrénica. Como ya se apuntó en el capítulo 24, es impensable que una enfermedad tan compleja quede circunscrita a la lesión de un único sistema neuroquímico. Pero nuestro conocimiento sobre el estado de otros sistemas en esta enfermedad es mucho más exiguo. Se han descrito casos en los que se aprecia un aumento de actividad noradrenérgica, con reducción en la existencia de α_2-adrenoceptores (que son inhibidores presinápticos). Se han apreciado también alteraciones en el funcionamiento del sistema serotonérgico, proponiendo una relación entre sintomatología negativa e hiperactividad 5-HT.

La implicación del sistema glutamatérgico es importante dada la estrecha relación que existe entre el sistema límbico y la corteza prefrontal, y su papel en la sintomatología del trastorno esquizofrénico. Se sabe que numerosas fibras de la corteza prefrontal regulan la actividad de los sistemas dopaminérgicos subcorticales. Se piensa que las eferencias corticales regulan la liberación de dopamina en los sistemas subcorticales, de modo que proporcionan una actividad moduladora de fondo mediante la cual consiguen inhibir la liberación fásica de dopamina normalmente inducida por los impulsos. Por lo tanto, la reducción prolongada de la actividad cortical, tal y como se aprecia en la esquizofrenia, reduciría esta liberación tónica de dopamina y, consiguientemente, se facilitaría la liberación fásica subcortical, en grandes picos, lo que sería capaz de provocar los síntomas psicóticos. El elemento de enlace entre las estructuras corticales y las subcorticales es la actividad glutamatérgica. En la esquizofrenia habría una reducción de esta actividad y, por lo tanto, un aumento de la liberación fásica de dopamina subcortical.

En cuanto a los sistemas de neuropéptidos, se ha apreciado reducción de colecistocinina en la corteza temporal, el hipocampo y la amígdala, reducción de somatostatina en el hipocampo y de la sustancia P y del VIP en la amígdala y el hipocampo. La reducción de colecistocinina cobra particular interés por cuanto aparece como cotransmisor en las

Tabla 31-1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos típicos
Fenotiazinas
Derivados alifáticos: clorpromazina y trifluopromazina
Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina y pipotiazina
Preparados *depot:* undecilenato y palmitato de pipotiazina
Derivados piperazínicos: flufenazina, perfenazina y trifluoperazina
Preparados *depot:* enanatato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina
Tioxantenos: el N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por C
Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina
Tiotixeno: análogo de la tioproperazina
Zuclopentixol: análogo de la perfenazina
Butirofenonas
Haloperidol y droperidol
Difenilbutilpiperidinas
Pimozida
Análogos de fenotiazinas
Dibenzoxazepina: loxapina
Debenzotiepina: clotiapina
Antipsicóticos atípicos
Benzamidas
Sulpirida, tiaprida y racloprida
Dibenzodiazepinas
Clozapina y olanzapina
Dibenzotiazepinas
Quetiapina y metiapina
Benzisoxazol
Risperidona

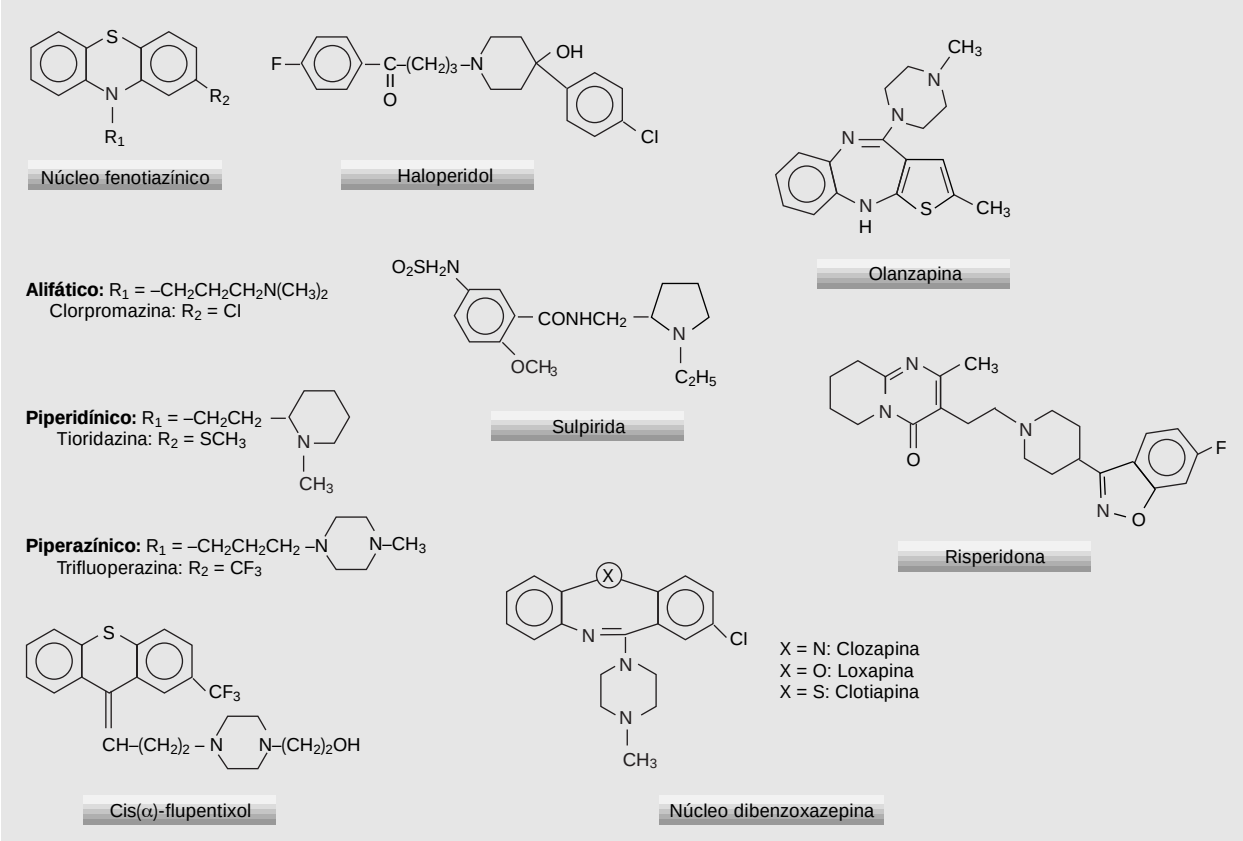


Fig. 31-1. Estructura química de los principales neurolépticos.

neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico; al parecer actúa como elemento limitante de la liberación de dopamina, por lo que su reducción significaría la disminución de un factor frenador de la actividad dopaminérgica. También los péptidos opioides cerebrales han sido implicados en la patogenia de la esquizofrenia o de algunos de sus síntomas, como las alucinaciones auditivas, pero los resultados prácticos obtenidos con agonistas y antagonistas opioides son muy discordantes. Finalmente, la neurotensina abunda en áreas ricas en somas y terminaciones dopaminérgicas, habiéndose propuesto que el péptido ejerce un control regulador sobre la actividad dopaminérgica.

4. Clasificación de los neurolépticos

A partir del descubrimiento de la **clorpromazina** como fenotiazina con actividad antipsicótica (derivada del antihistamínico fenotiazínico prometazina, v. cap. 19), la mayoría de los neurolépticos clínicamente válidos mostraron un perfil farmacológico, terapéutico y yatrogénico muy similar, por lo que su clasificación se basó en características estructurales. El punto clave de su acción se centró en la acción bloqueante de receptores dopaminérgicos D_2, como más adelante se explicará. Ciertas desviaciones de nuevos antipsicóticos frente al patrón más común, tanto de carácter experimental como clínico, y su positiva repercusión en la eficacia y en la tolerabilidad, modificó la dirección en la búsqueda de actividad de los neurolépticos y amplió el espectro de sus posibles acciones beneficiosas. Estos hechos dieron origen a una división ampliamente aceptada, probablemente por su inespecificidad, que requerirá después ciertas matizaciones (tabla 31-1): los neurolépticos **típicos** siguen el patrón inicial, siendo la clorpromazina entre las fenotiazinas y el haloperidol entre las butirofenonas sus representantes más característicos; los **atípicos** se desvían de dicho patrón (especialmente por su mayor resistencia a producir reacciones extrapiramidales, v. más adelante), siendo la clozapina la que inició la serie cuyos miembros, a su vez, pueden diferir en varios conceptos como se explicará más adelante. En la figura 31-1 se expone la estructura química de los principales compuestos.

II. ACCIONES FUNDAMENTALES DE LOS NEUROLÉPTICOS

Antes de describir las peculiaridades de cada familia de neurolépticos conviene exponer las acciones y los mecanismos que son comunes a todos ellos. A partir de ahí se comprenderán mejor las diferencias que marcan su específico perfil farmacológico y terapéutico.

1. Efecto antipsicótico

Los neurolépticos actúan de manera decisiva sobre el síndrome esquizofrénico, mejorando o suprimiendo la

sintomatología fundamental y secundaria. Los síntomas que mejoran en mayor proporción son las alteraciones de la ideación y del pensamiento, las alucinaciones, las fabulaciones y la ideación paranoide, la agresividad y la agitación; es decir, los que se consideran síntomas positivos (v. I, 2). En menor grado responden los síntomas negativos, como la pobreza de expresión linguística, la falta de impulsos internos y el desinterés afectivo. Es evidente, pues, que los antipsicóticos alcanzan a los síntomas que constituyen el núcleo de la enfermedad, con independencia de las propiedades meramente sedantes o tranquilizantes que puedan tener. La acción antipsicótica, sin embargo, no es inmediata sino que tarda varios días y semanas en aparecer y consolidarse.

2. Efecto neuroléptico

Cuando los antipsicóticos se administran a personas no psicóticas, producen el denominado síndrome neuroléptico. Aparecen quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva; no hay sueño, pero lo aparenta. La persona se muestra tranquila y sosegada, indiferente al mundo que la rodea, sin iniciativa, si bien es capaz de responder o atender ante un estímulo suficientemente fuerte: existe una desaferentización sensorial. Esta condición es favorable para determinadas situaciones y constituye la base de la neuroleptoanestesia, gracias a la cual es posible conseguir una anestesia tranquila con un paciente dócil (v. cap. 28, II, 1). Naturalmente, el cuadro neuroléptico puede aparecer también en el enfermo psicótico, en mayor o menor grado, si bien en éste predomina la acción antipsicótica. La eficacia inicial de estos fármacos en los enfermos agresivos y agitados se debe a la acción neuroléptica.

Junto a la acción neuroléptica, y quizá contribuyendo en parte a ella, los neurolépticos bloquean de modo variable, según el producto utilizado y la dosis, el sistema nervioso vegetativo, tanto el componente α-adrenérgico como el parasimpático y tanto a nivel periférico como central. Este bloqueo contribuye a reducir la reactividad del paciente ante los diversos estímulos.

A primera vista, la acción tranquilizante del neuroléptico podría parecer similar a la de los hipnóticos clásicos, pero existen diferencias fundamentales: con los hipnóticos, el paciente entra en sueño cada vez más profundo si se aumenta la dosis, hasta llegar a la anestesia o al coma; con los neurolépticos, el enfermo no duerme, a menos que lo necesite, pero está sosegado, y nunca las dosis altas llegan a producir anestesia o coma. Esto indica que el sitio de acción en el SNC y el mecanismo de acción difieren sustancialmente en uno y otro caso.

Cuando las dosis de un neuroléptico son elevadas, produce un cuadro motórico de inmovilización completa, denominado *catalepsia.* No hay parálisis, pero tampoco hay movimiento, y tanto el tronco como las extremidades adoptan las posturas más extrañas que se les impongan. Esta acción cataléptica, fácilmente demostrable en animales, no es observable con todos los neurolépticos; la clozapina y algunas benzamidas no la poseen.

3. Mecanismos de las acciones fundamentales

Los neurolépticos antagonizan de manera selectiva y específica todo el espectro de acciones de la dopamina y de los agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (apomorfina, anfetamina, bromocriptina, etc.), tanto en su expresión conductual como motórica. Este antagonismo es consecuencia del bloqueo selectivo, aunque de intensidad variable, de los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos. También es variable el subtipo de receptor preferentemente afectado. El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos de larga y corta proyección (v. cap. 24, II, 4): corteza cerebral, sistema límbico, estriado e hipófisis. El bloqueo de los receptores presinápticos suprime su acción autoinhibidora sobre la actividad de la neurona dopaminérgica, con lo que aumenta la frecuencia de descargas neuronales y la liberación de dopamina, acciones ambas que en cierto modo tratan de contrarrestar el bloqueo postsináptico y son causa del incremento en la velocidad de recambio de la dopamina y en el vertido de sus principales metabolitos (AHV y DOPAC, v. cap. 15) en el espacio extracelular y posteriormente en el LCR y en la sangre.

Sin embargo, este conjunto de acciones no es homogéneo en todos los sistemas dopaminérgicos del cerebro ni es idéntico para todos los neurolépticos. Además, aparece entremezclado con los resultados de los procesos de regulación a corto y largo plazo, lo que obliga a señalar toda una serie de matices que a veces complican el resultado final.

Tabla 31-2. Afinidades de los neurolépticos por los receptores

	Dopamina					Serotonina	Noradrenalina		Acetilcolina		Histamina
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4	5-HT_{2A}	α_1	α_2	M_1	M_2	H_1
Clorpromazina	73	133	1,4	1,2	35	20	1,7	1.024	162		6
Clozapina	85	35-400	60-150	300	9-54	8	7	8	1,8	21	6
Haloperidol	10	27	0,5	4-10	2,3	74	46	360	1.700/2.500		4.390
Olanzapina	31		11		27	5	19	228	1,8	18	7
Remoxiprida	> 10.000		125	969	3.690	> 10.000	> 10.000		> 3.000		> 10.000
Risperidona	75		1,5	6,7		0,6	2	3	> 3.000		155
Sulpirida	> 43.000	> 70.000	18	13	1.005	26.000	> 1.000	> 10.000	> 10.000		> 10.000

Datos combinados de Feldman RS, et al, 1997, y Hartman D, et al, 1996. Valores expresados como constantes de afinidad (nM).

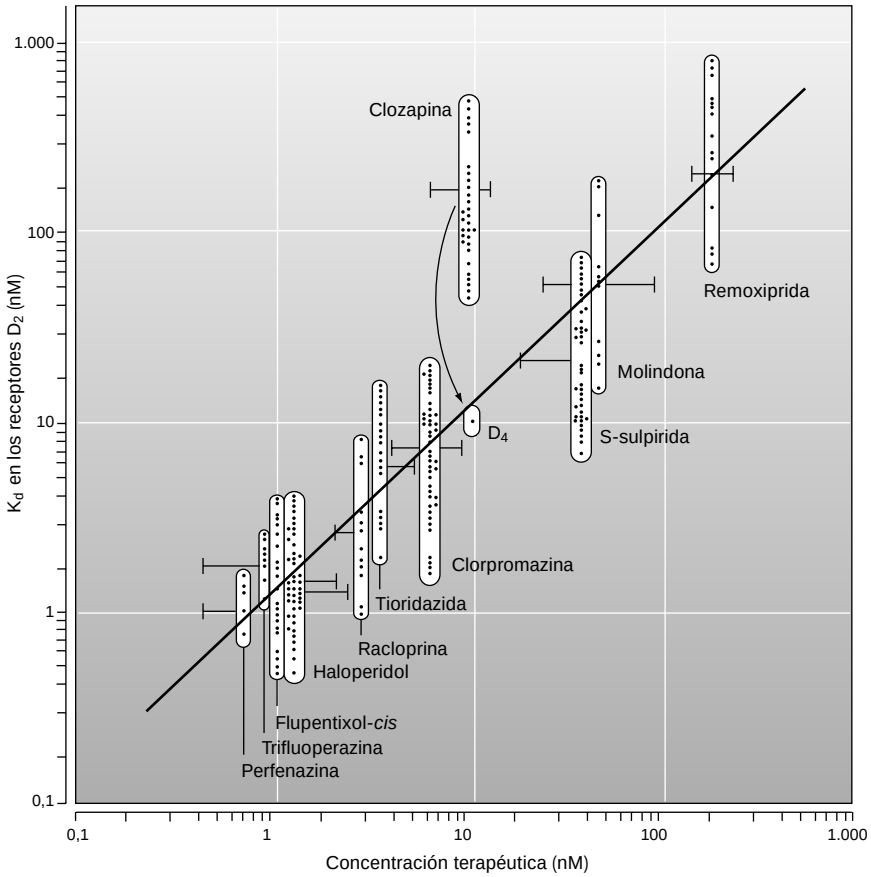


Fig. 31-2. Correlación entre la afinidad de los antipsicóticos por el receptor D_2 (medida en K_d) y las concentraciones terapéuticas en plasma o LCR. Cada punto corresponde al valor calculado por un determinado investigador. La clozapina se desvía cuando se relaciona la K_d del receptor D_2, pero se recupera cuando se considera la del receptor D_4.

3.1. Bloqueo dopaminérgico

Como se aprecia en la tabla 31-2, los neurolépticos bloquean todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, pero su máxima afinidad se expresa, en general, por el grupo formado por los subtipos $D_2/D_3/D_4$ y especialmente por el D_2. De hecho, existe una óptima correlación entre la afinidad de los neurolépticos por este subtipo y las concentraciones clínicamente eficaces en el enfermo esquizofrénico, como se comprueba en la figura 31-2; la única excepción es la clozapina, que se desvía de la línea de correlación, pero retorna a ella si se considera su afinidad por el subtipo D_4. Más adelante se volverá sobre este dato. Existe también una buena correlación entre ocupación de receptores D_2 y algunos de los efectos secundarios de los neurolépticos, particularmente la aparición de efectos extrapiramidales y el aumento de prolactina, pero este hecho también será precisado posteriormente.

Todo este conjunto de datos invita a proponer que las principales acciones de los neurolépticos son consecuencia del bloqueo D_2. Sin embargo, existen importantes cuestiones que hay que resolver. El bloqueo de receptores D_2 aparece unas pocas horas después de la administración del fármaco, así como la aparición de algunos de sus efectos farmacológicos (apaciguamiento emocional, ciertas reacciones extrapiramidales y aumento de la velocidad de recambio de la dopamina), mientras que los efectos auténticamente antipsicóticos necesitan procesos que tardan días y semanas en conseguirse. Ello obliga a pensar que, o bien el bloqueo dopaminérgico es sólo el comienzo de una serie de reacciones en cadena dentro de los sistemas cerebrales que necesitan tiempo para establecer un nuevo equilibrio neuroquímico, o bien los neurolépticos actúan también sobre receptores de otros sistemas neuroquímicos, y sólo cuando se estabilizan las interacciones entre unos y otros aparece la actividad antipsicótica.

El bloqueo de los autorreceptores dopaminérgicos, tanto a la altura del soma como a la de las terminaciones nerviosas, provoca la hiperactividad neuronal y la liberación de dopamina, efectos contrarios a los del bloqueo postsináptico, pero que, probablemente, no consigue superarlo del todo; de hecho, dosis altas de neurolépticos causan de forma aguda reacciones extrapiramidales que suelen ser consideradas consecuencia de la reducción aguda de la actividad de la vía nigroestriada. Sin embargo, cuando el bloqueo con neurolépticos se prolonga, la hiperactividad dopaminérgica y el aumento del recambio de dopamina declinan gradualmente hasta desaparecer, al menos en los sistemas dopaminérgicos nigroestriado y mesolímbico. Este declive se debe a la instauración

de un *bloqueo por despolarización* tanto en las neuronas de la sustancia negra (A9) como en las del área tegmental ventral (A10), estas últimas origen de las vías mesolímbica y mesocortical (v. fig. 24-3). Este silencio neuronal es interpretado como consecuencia de un bloqueo producido por la despolarización excesiva originada en la neurona proviniente de los sistemas de retroalimentación, neurona que se encuentra en las áreas de proyección de los sistemas dopaminérgicos. Curiosamente, las neuronas que proyectan al estriado o al sistema límbico originan bloqueo por despolarización y esto concuerda con el hecho de que los efectos secundarios resultantes del bloqueo (p. ej., extrapiramidalismo agudo) sufren el fenómeno de la tolerancia. En cambio, las neuronas que proyectan a la corteza frontal no presentan el bloqueo por despolarización (quizá porque tienen menos autorreceptores en su terminación); en este sistema, el bloqueo postsináptico supera el mecanismo de compensación, se mantiene y no presenta signos de tolerancia.

Estos resultados sugieren que la actividad antipsicótica se instaura cuando la actividad dopaminérgica disminuye definitivamente, tanto por bloqueo postsináptico de los receptores en las áreas de proyección dopaminérgica como por el silencio de las neuronas debido al bloqueo por despolarización, tanto a nivel cortical como a la altura del sistema límbico. La acción en el estriado, sin embargo, no parece que contribuya a la acción terapéutica y sí, en cambio, a la yatrogenia extrapiramidal aguda y crónica (discinesia tardía) y a la catalepsia.

Si la eficacia antipsicótica de los neurolépticos se debe, al menos en parte, al bloqueo de la actividad dopaminérgica, queda implícita la idea de que en la esquizofrenia existe un predominio de actividad dopaminérgica. Ya se ha explicado anteriormente que no se ha podido demostrarla. La conclusión debe ser que, si la acción terapéutica es realmente consecuencia de la acción antidopaminérgica, el exceso de actividad dopaminérgica será un concepto no absoluto sino relativo, parcial, en relación con la actividad de algún otro sistema desconocido que se encuentre deprimido, es decir, existiría un desequilibrio funcional entre el sistema dopaminérgico y otro u otros sistemas, en el que la actividad del primero prevalecería sobre los otros; los neurolépticos se limitarían a restablecer el equilibrio.

3.2. *Selectividad en las acciones*

El patrón de acciones anteriormente descrito responde a la actividad de las fenotiazinas y las butirofenonas clásicas: los neurolépticos típicos. Los nuevos neurolépticos o atípicos, iniciados en parte con las benzamidas sustituidas y definitivamente reconocidos tras la experiencia con clozapina, muestran importantes diferencias. De ellas destaca la menor capacidad de producir catalepsia en animales de experimentación, a dosis que bloquean bien los signos de hiperactividad dopaminérgica provocada, hecho que se corresponde con una menor tendencia a producir reacciones extrapiramidales agudas y crónicas, y la menor capacidad de producir elevación de prolactina. Con ello se rompe el concepto unitario de que catalepsia, acción antipsicótica, extrapiramidalismo y aumento de prolactina son propiedades inherentes y necesarias de cualquier bloqueante D_2.

De entrada, el bloqueo D_2 no es indispensable para que haya acción antipsicótica, ya que la metoclopramida es otra benzamida (v. cap. 44) que bloquea D_2, produce reacciones extrapiramidales y no tiene actividad antipsicótica. La sulpirida, clozapina y remoxiprida son bloqueantes D_2 (tabla 31-2), pero ofrecen una o varias de las siguientes características: *a)* mayor selectividad por los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical (dependientes del núcleo A10) que por el nigroestriado (dependiente de A9); esto explica que provoquen menos catalepsia y menos extrapiramidalismo y *b)* se amplía el número y tipo de receptores que algunos de estos fármacos bloquean; además de bloquear D_2, bloquean con no poca afinidad otros subtipos, como es el caso de D_4 para la clozapina y olanzapina (tabla 31-2), o receptores de otros sistemas, como es el caso de 5-HT_{2A} (clozapina, olanzapina y risperidona), los α-adrenoceptores (clozapina y risperidona), los muscarínicos (clozapina y olanzapina). De todos ellos, se centró el interés de modo particular en los sistemas que utilizan los receptores D_4 y 5-HT_{2A} como elementos que ofrecerían una particular aportación al trastorno esquizofrénico y su tratamiento, pero el bloqueo selectivo de D_4 o de 5-HT_{2A} no ha mostrado acción antipsicótica, por lo que la contribución del bloqueo de estos receptores todavía está por definir.

3.3. *Selectividad en los síntomas esquizofrénicos*

Se ha señalado anteriormente que los neurolépticos clásicos mejoran más y antes los síntomas positivos que los negativos de la esquizofrenia. De nuevo, la clozapina se desmarca ya que se caracteriza por mejorar también los síntomas negativos (en grado variable) y ciertos aspectos de la función cognitiva, así como por mejorar a pacientes que se resisten a la acción de los neurolépticos típicos. Esto lleva a considerar cuáles son los sistemas cerebrales responsables de dichos síntomas y por qué determinados neurolépticos afectan a unos y no a otros. Como corolario, la respuesta a estas preguntas puede servir para conocer con exactitud dónde actúan estos fármacos.

Hay indicios que apuntan a la idea de que existe una asociación entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y la reducción de la función del lóbulo frontal. De hecho, estos síntomas se parecen a los que muestran los pacientes con lesiones del lóbulo frontal. En la esquizofrenia hay una reducción en la actividad metabólica de dicha región, demostrable con técnicas de neuroimagen, y dentro de ella la corteza prefrontal dorsolateral desempeña un papel especial en las funciones cognitivas complejas, como son el discernimiento y la estrategia. Varios datos indican que esta área está sometida a la influencia de la inervación dopaminérgica mesocortical. Esto significa que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían la consecuencia de una hipofunción dopaminérgica mesocortical, razón por la cual difícilmente un bloqueante dopaminérgico podría mejorarlos. El problema, entonces, se plantea en cómo hay que explicar la acción eficaz de la clozapina ya que mejora los síntomas negativos, a pesar de que se comporta como bloqueante de receptores dopaminérgicos.

Datos experimentales diferentes de los anteriormente explicados pueden arrojar nueva luz sobre esta aparente paradoja. Se acepta que la inducción en una neurona de genes de acción inmediata (p. ej., el c-*fos*) por parte de un agente (físico o químico) refleja la acción estimuladora de dicho agente sobre esa neurona. Todos los antagonistas D_2, incluidos los fármacos antipsicóticos, aumentan los niveles de proteína Fos en el estriado de la rata, pero lo hacen de manera diferenciada: todos ellos administrados de forma aguda (típicos y atípicos) aumentan la expresión de Fos en el compartimiento del núcleo *accumbens* denominado concha del *accumbens,* mientras que sólo los típicos (los que provocan extrapiramidalismo) incrementan Fos en el neoestriado (caudado/putamen). Esta activación neuronal corresponde probablemente a la reacción excitadora consecutiva al bloqueo de receptores antes señalada y su selectiva diferenciación explica la selectividad del sitio en que actúan los diversos neurolépticos.

Pero dentro de los neurolépticos atípicos, la clozapina muestra una peculiaridad no compartida por los demás: la capacidad de activar en la corteza prefrontal medial de la rata, en su porción más ventral, la liberación de dopamina y la formación de las proteínas Fos y Fras. La corteza infralímbica de la rata parece que corresponde a la corteza orbitaria medial del primate y a los aspectos ventrales de la región cingulada anterior; es menos claro si la corteza prelímbica de la rata corresponde a la corteza prefrontal dorsolateral de los primates y de la especie humana. Es evidente, pues, que la clozapina ejerce acciones muy características: aumenta la concentración extracelular de dopamina y la

expresión de Fos en la corteza prefrontal de la rata, sobre todo en su porción más ventral, y esto se corresponde con acciones de la clozapina también peculiares en la especie humana: la mejoría de los síntomas negativos, precisamente los que se corresponden con la hipofunción de la corteza prefrontal, y su eficacia para mejorar síntomas rebeldes a otros neurolépticos.

Los neurolépticos atípicos racloprida, sulpirida y remoxiprida, con un perfil propio de acción sobre receptores D_2-D_4 no inducen Fos en la corteza prefrontal. Tampoco lo hacen los bloqueantes específicos D_1/D_5 ni los antagonistas de receptores 5-HT_{2A} o de otros tipos de receptores. Por lo tanto, parece que la clozapina actúa por un mecanismo diferente y no asociado a receptores conocidos, quizás un subtipo de receptores dopaminérgicos aún no identificado. De hecho, su doble acción —liberación de dopamina e inducción de genes de acción inmediata— es compartida por otros agonistas dopaminérgicos. Se ha propuesto también que la acción del fármaco sobre las neuronas de la corteza prefrontal podría no ser directa sino transináptica, es decir, consecuencia de la activación en otros núcleos que envían fibras de carácter glutamatérgico a la corteza (tálamo medial, amígdala basolateral, corteza entorrinal e hipocampo). De hecho, la clozapina provoca Fos también en el núcleo periventricular del tálamo. Por último, es posible también que la clozapina facilite la actividad glutamatérgica que desde la corteza se proyecta hacia el sistema límbico, como se ha explicado en I, 1.3, e influye sobre la actividad dopaminérgica de este sistema.

Todos estos hechos confirman la idea de que la hipótesis dopaminérgica, tal y como fue planteada inicialmente, dista de ser una hipótesis unitaria y excluyente; requiere el análisis riguroso de las funciones de otros sistemas neuroquímicos. La eficaz incorporación de nuevos neurolépticos atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia puede ayudar a esclarecer nuevos datos patogenéticos.

3.4. Fenómenos de hipersensibilidad

La administración mantenida de neurolépticos provoca un fenómeno de hipersensibilidad ocasionado por un aumento en el número de receptores D_2 postsinápticos. Este efecto se aprecia claramente sobre el estriado y es menos claro sobre la corteza. En consecuencia, se puede demostrar mayor sensibilidad en la respuesta a fármacos agonistas dopaminérgicos. En realidad bastan unos pocos días de administración (de 7 a 15) para que se pueda objetivar el aumento de receptores y la consiguiente hipersensibilidad. Normalmente, ésta permanece oculta por la acción bloqueante del neuroléptico, pero puede expresarse si aparece una causa que descompense el equilibrio: administración de una sustancia dopaminérgica, reducción de dosis o supresión del neuroléptico. Para muchos autores, esta hipersensibilidad dopaminérgica es la base de una reacción adversa que aparece en ocasiones tras tratamientos prolongados: la discinesia tardía (v. 5.2).

3.5. Acción sobre otros sistemas de transmisión

El bloqueo dopaminérgico constituye actualmente la hipótesis más coherente de la acción neuroléptica, pero, como ya se ha indicado, quedan muchos puntos oscuros por explicar. Según se aprecia en la tabla 31-2, varios sistemas neuroquímicos presentes en el sistema límbico y en la corteza pueden ser afectados por estos fármacos. Además, y como consecuencia del tratamiento crónico, pueden surgir fenómenos compensatorios en otros sistemas neuroquímicos e, incluso, en la actividad mediada por compuestos que cotransmiten con la dopamina, como por ejemplo la colecistocinina.

El bloqueo de α-adrenoceptores, ostensible tanto a nivel central como periférico, es más evidente en el caso de las fenotiazinas que en el de las butirofenonas o de las benzamidas, pero tanto unas como otras antagonizan en el sistema límbico la activación de la adenililciclasa ligada a la noradrenalina, con independencia del bloqueo de α-adrenoceptores. Este tipo de acciones, junto con el bloqueo dopaminérgico, puede contribuir a la expresión de alguna de las acciones fundamentales, como puede ser el antagonismo de la conducta de autoestimulación provocada en animales mediante colocación de electrodos en los sistemas catecolaminérgicos, y ayudar a aplacar ciertos procesos de reforzamiento o a reducir el impacto de estímulos o procesos particularmente motivadores de la conducta —lo que se ha denominado «el componente anhedónico» de los neurolépticos—, y contribuir así a la acción antipsicótica.

Los neurolépticos modifican también los niveles de neuropéptidos en el SNC y, más concretamente, en el sistema límbico, donde muchos de ellos forman parte de circuitos de axón corto que interconectan unas estructuras con otras. Aumentan los niveles de neurotensina, quizá como consecuencia del bloqueo dopaminérgico, péptido al que se le reconocen ciertos efectos «de tipo neuroléptico». También elevan los niveles cerebrales de algunos péptidos opioides como la β-endorfina y algunas encefalinas; sin embargo, el papel de estos péptidos en el cuadro esquizofrénico dista mucho de estar aclarado.

3.6. Otras acciones neuropsicofarmacológicas

Los neurolépticos deprimen en mayor grado las *respuestas condicionadas de evitación* que las de escape. Se piensa que tienen capacidad de provocar la pérdida de la respuesta a ciertos estímulos que controlan el ambiente, en función de la importancia que estos estímulos pueden tener para el individuo. De hecho, llegan a deprimir la *reacción de atención* y *de vigilia (arousal),* tanto en sus manifestaciones eléctricas como conductuales, provocada por estímulos de carácter sensorial, como si se tratara de una desaferentización. Esto significa que los fármacos serían capaces de modular el control que los estímulos externos son capaces de ejercer sobre la conducta. Asimismo, los neurolépticos alivian en el hombre las reacciones emocionales excesivas y destructoras que son provocadas por acontecimientos molestos o irritantes. Tendrían la virtud de frenar la tendencia del organismo a responder con irritación agresiva tras experimentar un suceso desagradable, y sustituirla por una valoración previa y anticipada de lo que va a ocurrir; mediante este control se puede desarrollar y mantener una forma de conducta que llega a valorar y a buscar la gratificación y el equilibrio.

En cuanto a la *actividad EEG,* los neurolépticos incrementan las ondas lentas, en mayor grado las θ que las δ, y reducen la actividad β rápida y la α. Esporádicamente se observa también actividad disrítmica, patrones paroxísticos, puntas e incluso complejos punta-onda, que indican un estado de hiperactividad eléctrica latente o declarada. Ésta puede ser la causa de que reduzcan el umbral convulsivante del electroshock y de otros fármacos convulsivantes e incluso de que puedan activar focos de enfermos epilépticos.

4. Otros efectos farmacológicos

4.1. En el tronco cerebral

La actividad antiemética no está ligada a la actividad antipsicótica porque hay miembros de las familias de neurolépticos que son antieméticos, pero carecen de actividad antipsicótica.

La acción antiemética se debe principalmente a la depresión de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, si bien a grandes dosis algunos, como la clorpromazina, deprimen el centro del vómito (v. mecanismos en cap. 44).

Pueden modificar la *respiración* cuando se administran por vía parenteral, haciéndola más lenta y profunda. En función de la dosis llegan a deprimir el centro vasomotor,

tanto de forma directa como por su respuesta refleja al estímulo en otras estructuras nerviosas, centrales o periféricas; con ello se consigue una buena estabilidad circulatoria.

A la acción central se puede sumar la acción periférica bloqueante α-adrenérgica y anticolinérgica que poseen algunos neurolépticos.

4.2. Efectos neuroendocrinos

Modifican principalmente las funciones de relación hipotálamo-hipofisaria:

a) Aumentan la secreción y liberación de prolactina, tanto por inhibir la vía dopaminérgica que controla la secreción hipotalámica del factor inhibidor de prolactina, como por bloquear directamente los receptores dopaminérgicos que existen en las células mamotrofas de la hipófisis.

b) Producen amenorrea en las mujeres, por reducir la secreción de las gonadotropinas FSH y LH; de hecho, desaparece el pico de LH característico de la ovulación. Pueden aparecer reacciones de seudoembarazo y, en el varón, reducción del tamaño testicular y de la concentración de andrógenos. Se aprecia también reducción de la libido en el hombre.

c) Llegan a inhibir la secreción de hormona del crecimiento, aun cuando no se han descrito alteraciones en el crecimiento de las personas jóvenes sometidas al tratamiento con neurolépticos. Ocasionan acciones variables sobre la secreción de ACTH.

d) El tratamiento crónico provoca un incremento en los niveles del opioide endógeno met-encefalina en el estriado, así como un aumento de β-endorfina en el plasma, tanto de animales como de personas esquizofrénicas; su repercusión clínica todavía está por determinar.

e) En ocasiones, algunos neurolépticos provocan un cuadro que sugiere secreción aumentada de hormona antidiurética, con hiponatremia, hipoosmolaridad del suero y una muy elevada osmolaridad en orina, sin síntomas de deshidratación.

f) Con frecuencia, los enfermos tratados con neurolépticos aumentan de peso, tanto por un incremento del apetito como por una posible reducción de la actividad física.

Resulta difícil concretar la causa de todas estas alteraciones. Ciertamente, el bloqueo de receptores dopaminérgicos es el responsable de algunas de ellas, pero la intrincada interacción de diversos sistemas de neurotransmisión (diversas monoaminas, péptidos, etc.) en los mecanismos neuroendocrinos hace difícil proponer un mecanismo unitario para todas.

4.3. Efectos vegetativos

Pueden bloquear receptores de localización periférica: dopaminérgicos, colinérgicos, α-adrenérgicos, serotonérgicos e histamínicos; la intensidad del bloqueo es variable según el neuroléptico y el tipo de receptor. En consecuencia, pueden producir sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para la micción, pérdida de eyaculación e hipotensión postural. En cuanto a las acciones de algunos neurolépticos sobre el sistema nervioso entérico y la motilidad gastrointestinal, véase capítulo 44.

5. Reacciones adversas generales

Algunas derivan del propio mecanismo de acción, mientras que otras son de carácter alérgico o de causas desconocidas; unas aparecen de manera inmediata, a dosis terapéutica o por sobredosificación, mientras que otras lo hacen de forma diferida. La gravedad y la frecuencia son también variables, pero con más frecuencia de lo que se piensa, su carácter desagradable puede limitar el cumplimiento terapéutico por parte del enfermo.

5.1. Sedación y bloqueo vegetativo

La sedación es completamente independiente de la acción neuroléptica y no contribuye a la acción antipsicótica; suele desarrollarse tolerancia a la acción sedante durante los primeros días. El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores α-adrenérgicos y colinérgicos, y se manifiesta por los efectos ya conocidos. Tanto la sedación como el bloqueo neurovegetativo son muy variables según la familia y el compuesto utilizado (tabla 31-3).

5.2. Reacciones extrapiramidales

Unas son agudas, por sobredosificación: parkinsonismo, movimientos discinéticos y acatisia; otras aparecen en el curso del tratamiento crónico: la discinesia tardía. En las agudas aparece el fenómeno de la tolerancia.

Las reacciones agudas aparecen como consecuencia del bloqueo de receptores dopaminérgicos en la vía nigroestriada. Esto explica el *síndrome parkinsoniano,* cuyo mecanismo patogénico es comparable al que ocurre en la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30): temblor, marcha festinante, salivación, rigidez, facies inexpresiva. Téngase presente que algunos de estos síntomas también pueden ser propios de la misma enfermedad psicótica. El parkinsonismo responde bien a la terapéutica anticolinérgica; la levodopa y los agonistas dopaminérgicos lógicamente están contraindicados porque, al activar receptores dopaminérgicos, agravan la enfermedad psicótica.

En cuanto a los *movimientos discinéticos* y la *acatisia,* puede coexistir en su patogenia una mezcla de bloqueo dopaminérgico de receptores postsinápticos y de hiperactividad neuronal dopaminérgica por bloqueo de autorreceptores; existe, en definitiva, un desequilibrio en el delicado equilibrio de mecanismos dopaminérgicos del estriado. Ceden al reducir la dosis; si la discinesia es muy intensa, se puede administrar diazepam o un anticolinérgico por vía parenteral (v. cap. 30, VI, 3).

Tabla 31-3. Perfil farmacológico de los neurolépticos

	Potencia antipsicótica	Sedación	Efectos vegetativos	Síntomas extrapiramidales
Antipsicóticos típicos				
Clorpromazina	+	++(+)	++	+
Clorprotixeno	++	+++	++(+)	+
Flufenazina	+++	+	+	++(+)
Flupentixol	+++	+	+	++
Haloperidol	+++	+	+	+++
Levomepromazina	++	+++	+++	+
Perfenazina	+++	++	+	++
Pimozida	+++	(+)	+	++
Tioridazina	+	++(+)	++(+)	+
Antipsicóticos atípicos				
Clozapina	+	+++	+++	(+)
Olanzapina	++	+	+(+)	+
Risperidona	+++	++	++	++
Sertindol	+++	+	++	+
Sulpirida	+	+	+	++
Zotepina	+	+++	+++	+

La *discinesia tardía* aparece en general tras varios meses o años de tratamiento; a diferencia de las reacciones anteriores, empeora al reducir o tratar de suspender el tratamiento o al añadir fármacos anticolinérgicos, mientras que mejora temporalmente al incrementar la dosis de neuroléptico. Se manifiesta de forma muy variada: movimientos bucolinguofaciales, movimientos coreicos de cuello, tronco o extremidades, de intensidad y combinaciones muy variables. Por las características señaladas, ha sido considerado un cuadro característico de hiperactividad dopaminérgica en el eje nigroestriado, consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos (v. 3.1), pero ciertos datos de naturaleza clínica y experimental no encajan del todo con esta hipótesis. La discinesia se manifiesta a veces en la evolución natural de la esquizofrenia no tratada con neurolépticos; el síndrome aparece con frecuencia de manera muy tardía, a pesar de que la hipersensibilidad de receptores se aprecia ya en las primeras semanas de tratamiento; sólo el 20 % de los enfermos desarrolla el cuadro, aunque la hipersensibilidad en animales aparece de modo constante; en el 40 % de los enfermos, el síndrome continúa meses después de retirar la medicación, aun cuando la hipersensibilidad desaparece. Por todo ello, no se descarta la posibilidad de que en la patogenia intervengan factores adicionales, como la reducción de la actividad GABA originada en el estriado o cambios en la actividad de otros sistemas neuroquímicos, o incluso que participen modificaciones estructurales propias de la misma enfermedad esquizofrénica.

El tratamiento de la discinesia tardía es muy difícil. No es recomendable incrementar la dosis de neuroléptico, pero está indicada su sustitución por la clozapina. El mejor método es prevenir su aparición, limitando la dosificación de neurolépticos a los mínimos requeridos para un control suficiente de la enfermedad esquizofrénica.

El *síndrome neuroléptico maligno* es una infrecuente y grave reacción que aparece con dosis muy altas de neurolépticos potentes. Se caracteriza por un estado de catatonía, inestabilidad del pulso y de la presión arterial, estupor, hipertermia y a veces mioglobinemia. Recuerda el cuadro de la hipertermia maligna (v. cap. 28) e incluso a veces es tratado con dantroleno, pero no parece que existan alteraciones en el metabolismo del calcio del músculo esquelético, como en aquel caso. La mortalidad es elevada (10 %) y requiere fundamentalmente un tratamiento de apoyo sintomático, administración de un agonista dopaminérgico (bromocriptina, 30 mg/día) y dantroleno (400 mg/día).

5.3. Reacciones cardiovasculares

Aparte la hipotensión postural, secundaria al bloqueo α-adrenérgico, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas inespecíficas descritas, sobre todo, en el tratamiento con algunas fenotiazinas, en particular la tioridazina: prolongación de la repolarización ventricular con alargamiento del espacio QT, ensanchamiento, aplanamiento o inversión de la onda T, T bicúspide y onda U. En general, estas alteraciones son reversibles con potasio. No se sabe en qué grado estas alteraciones son responsables de algunas muertes súbitas ocurridas en personas que tomaban fenotiazina.

5.4. Reacciones alérgicas, dérmicas y pigmentarias

Las fenotiazinas, en particular la clorpromazina, pueden desarrollar ictericia colestásica de carácter alérgico,

con una frecuencia inferior al 0,5 %, que aparece dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y es de curso benigno. En ocasiones puede haber agranulocitosis, más frecuente con la clozapina, la tioridazina y la clorpromazina. Se observan también reacciones alérgicas en la piel en forma de fotosensibilidad. Estas reacciones no deben confundirse con la coloración azul grisácea que puede aparecer en las zonas de la piel expuesta a la luz durante el tratamiento crónico con fenotiazinas, y que se debe al depósito de gránulos pigmentarios marrones, relacionados con la melanina. Estos depósitos pueden aparecer también en el área subcapsular anterior y en la corteza anterior del cristalino y en la superficie posterior de la córnea. La retinopatía pigmentaria es propia de la tioridazina a dosis mayores de 0,8-1 g/día.

5.5. Alteraciones endocrinas

Como consecuencia de las acciones descritas en 4.2, producen aumento de peso, impotencia, reducción de la libido, pérdida de eyaculación, ginecomastia con galactorrea o sin ella, amenorrea e irregularidades menstruales.

6. Interacciones

a) De carácter farmacodinámico: potencian la acción de otros depresores centrales: opioides, ansiolíticos, hipnóticos, anestésicos y alcohol. Por su capacidad de bloquear receptores colinérgicos y adrenérgicos, antagonizan la acción de los fármacos que actúan como agonistas en estos receptores y aumentan la acción de los respectivos antagonistas. Esto tiene particular importancia en los ancianos, en los que un bloqueo adrenérgico y colinérgico excesivo provoca abundantes complicaciones, particularmente cardiovasculares y neurológicas.

b) De carácter farmacocinético: por su actividad anticolinérgica pueden retrasar el vaciamiento gástrico y la absorción de otros fármacos. Inversamente, los antiácidos pueden alterar la absorción de los neurolépticos.

III. PROPIEDADES DIFERENCIALES

A. NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

1. Fenotiazinas y tioxantenos

Entre las que poseen radical *alifático* destaca la **clorpromazina,** primer fármaco que mostró tener eficacia clínica neuroléptica. Presentan menor potencia antipsicótica (en función de la dosis) y mayor capacidad de producir bloqueo α-adrenérgico, colinérgico e histamínico, y sedación. De las *piperidínicas* destacan la **tioridazina,** por su menor inducción de reacciones extrapiramidales, por no tener actividad antiemética y producir sedación e hipotensión, y la **metopimazina,** que tiene acción antiemética, pero no es útil como antipsicótica. Las *piperazínicas* se caracterizan por su gran potencia, provocan poca sedación, pero con frecuencia causan reacciones extrapiramidales.

Los *tioxantenos* son derivados de las fenotiazinas y no ofrecen especiales ventajas sobre las fenotiazinas. En España, sólo se utiliza el **zuclopentixol** o *cis*(Z)-clopentixol por vía oral o por vía parenteral; dentro de esta última hay una forma *depot* (enantato). Fuera de España se utilizan también el clorprotixeno y el tiotixeno. La biodisponibilidad media del zuclopentixol es del 50 %; se elimina por metabolización hepática con una semivida de 15-25 horas.

La absorción por vía oral no es muy rápida ($t_{máx}$ de 2-4 horas) y la biodisponibilidad es del 30-35 % debido al fenómeno de primer paso (tabla 31-4); de ahí que existan grandes variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas alcanzadas, hasta de 20 veces. Por su alta liposolubilidad atraviesan bien la barrera hematoencefálica; la distribución dentro del cerebro puede variar de un producto a otro, lo que quizá contribuye a la diferenciación de algunas acciones farmacológicas. Se fijan mucho a proteínas plasmáticas y tisulares. La eliminación es casi exclusivamente por metabolización hepática, que origina numerosos metabolitos; las principales modificaciones tienen lugar tanto en los anillos como en la cadena lateral: desmetilación, sulfoxidación, hidroxilación, O-metilación, N-oxidación, desalquilación de la cadena lateral; los derivados fenólicos se conjugan con ácido glucurónico o con sulfato. Algunos metabolitos pueden mostrar actividad, como al parecer ocurre en el caso de la clorpromazina (7-hidroxiclorpromazina), la tioridazina (mesoridazina y metabolitos sulfonados) y la levomepromazina. Las semividas son, en general, largas, por lo que tardan unos 4-7 días en alcanzar el nivel estable.

En cuanto a las reacciones adversas, es válido lo descrito en II, 5, teniendo en cuenta que, debido al mayor uso durante años de la clorpromazina, muchas de las reacciones alérgicas se refieren particularmente a ella.

2. Butirofenonas y difenilbutilpiperidinas

De las primeras destacan el **haloperidol** en la clínica psiquiátrica y el **droperidol** en anestesia, y de las segundas, la **pimozida.** El haloperidol es en la actualidad el neuroléptico más empleado, figurando como prototipo en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Esto se debe, probablemente, a su elevada potencia antipsicótica y antiemética y a su escasa capacidad de producir sedación y signos de bloqueo α-adrenérgico; ambos factores contribuyen a que el índice terapéutico sea muy alto y puedan administrarse, si es preciso, dosis muy altas en períodos cortos de tiempo. Causa, sin embargo, abundantes reac-

Tabla 31-4. Características farmacocinéticas y dosificación de los principales antipsicóticos

	$t_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Eliminación urinaria (%)	Dosis (mg)		Intervalo terapéutico (ng/ml)
						Inicial	Dosis medias diarias	
Antipsicóticos típicos								
Clorpromazina	2-4	25-65	12-36	10-35	< 6	25-100 (vía oral) 25-50 (IM)	200-800	50-300
Flufenazina	2-5	10-50	8-32	5-60?		2,5-5	5-65	0,2-2
Haloperidol	3-6	40-80	15-30	15-20	< 3	2,5-5	5-32	5-20
Levomepromazina	1-4	30-70	15-30	20-45		20-50	90-600	
Loxapina	1-2	80	4-12			20-50	60-120	
Perfenazina	3-5	60-80	10-20	10-36		5-10	8-64	
Pimozida	4-8	15-25	30-150	20-40	< 1	1-3	9-20	
Tioridazina	2-4	10-60	10-30	10	10-20	25-100	100-600	
Zuclopentixol	3-5	40-60	15-25			5-10	10-50	6-30
Antipsicóticos atípicos								
Clozapina	1-6	40-60	12-36	4-8		20-80	200-600	¿450?
Olanzapina	5-8	60-80	33			10	5-20	
Risperidona	2	66-82	2,8		70			
Sulpirida	2-6	15-65	6-15	3	30-50	200	800-1.600	

ciones extrapiramidales (tabla 31-3); su actividad anticolinérgica es algo inferior a la de las fenotiazinas. La pimozida se emplea principalmente en tratamientos prolongados.

El haloperidol se absorbe por vía oral mejor que la clorpromazina, con una biodisponibilidad del 60-65 % (tabla 31-4); el $t_{máx}$ por vía oral es de 1,5 a 3 horas y por vía IM (muy utilizada) de 35 min. Se metaboliza abundantemente mediante dos mecanismos: N-desalquilación microsómica (dependiente del citocromo P-450), con rotura de un enlace C-N y formación de dos productos inactivos, y reducción en haloperidol reducido cuya actividad es el 25 % de la del producto original. La semivida es de 18-24 horas. Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles que se alcanzan, si bien la variabilidad intraindividual es muy pequeña. Los niveles terapéuticos se encuentran entre 5 y 20 µg/l.

El decanoato de haloperidol es una forma *retard* de muy lenta absorción, hasta el punto de que la semivida de eliminación depende de la constante de absorción.

El metabolismo microsómico del haloperidol es inducido por la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina y tabaco, por lo que estos productos aceleran el aclaramiento y reducen los niveles. El litio no parece que interactúe con el haloperidol.

B. NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

La incorporación de la clozapina a la terapéutica antiesquizofrénica marcó una diferencia fundamental en relación con los neurolépticos clásicos, como ya se ha explicado: la escasa propensión a provocar reacciones extrapiramidales, incluida la discinesia tardía, la falta de incremento del nivel de prolactina, la eficacia en pacientes en los que habían fracasado los neurolépticos clásicos y la mayor eficacia para controlar o mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia. Este perfil es eminentemente clínico y exige su contrapartida en los mecanismos básicos implicados en la acción diferencial.

Al igual que los neurolépticos típicos, la clozapina en animales inhibe la respuesta de evitación condicionada y bloquea la hiperactividad causada por agonistas dopaminérgicos, pero, a diferencia de los típicos, o no produce catalepsia (que es un índice preciso de la capacidad de producir síntomas extrapiramidales en la especie humana) o lo hace a dosis muy superiores a las necesarias para producir los efectos anteriores. Es decir, la relación entre dosis cataléptica y dosis antievitación es muy alta en el caso de la clozapina y muy baja en el caso de los típicos. Esta diferencia puede tener que ver con el hecho de que la clozapina muestra mayor afinidad por receptores dopaminérgicos en el paleoestriado y sistema límbico que por los situados en el neoestriado. Junto a ello, pueden contribuir otros factores: un perfil propio de afinidad por receptores de otros sistemas neuroquímicos (tabla 31-2) y una acción muy específica en áreas de la corteza prefrontal y frontal (v. II, 3.3).

Tras la clozapina se introdujeron otros neurolépticos de familias muy distintas, con perfiles de afinidad receptorial muy variables, que también se caracterizan por diferenciar ampliamente la dosis antievitación de la dosis cataléptica, y por lo tanto son menos propensos a provocar extrapiramidalismo; por ello se incluyen también en el grupo de los antiesquizofrénicos atípicos. Ahora bien, ninguno de ellos, a excepción de la olanzapina, presenta

un perfil de acciones idéntico al de la clozapina y no siempre es bien demostrable su capacidad de mejorar síntomas negativos. Por este motivo, no está justificado nombrar el conjunto de estos fármacos como «clozapínicos o del tipo de la clozapina».

1. Clozapina

Es una dibenzodiazepina, neuroléptico de amplio espectro con una afinidad relativamente débil por los receptores D_1 y D_2, mayor afinidad por D_4, 5-HT_{2A}, α_1 y α_2-adrenoceptores, muscarínicos y H_1. Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado, de forma que apenas afecta la actividad de esta última vía y ni siquiera produce en ella, en administración crónica, el característico aumento de receptores D_2. Los estudios de tomografía con emisión de positrones (PET) en la especie humana muestran en general niveles bajos de ocupación de receptores D_2 si se compara con los neurolépticos clásicos, y una elevada ocupación de receptores D_1. Ello explica la relación tan favorable en animales entre la dosis antievitación y la dosis cataléptica, claramente indicadora de su escasa o nula capacidad para provocar reacciones extrapiramidales agudas y discinesia tardía. Eleva poco o nada el nivel de prolactina.

Su ventaja, sin embargo, alcanza a otros aspectos de la terapéutica de la esquizofrenia: la capacidad de mejorar los síntomas más negativos, los cuadros rebeldes a otros antiesquizofrénicos (mejora el 60 % de los pacientes que no responden a los típicos) y aspectos importantes de la vida ordinaria. Mejora ciertos aspectos cognitivos (fluidez verbal, recuerdo inmediato y diferido) y otras funciones del lóbulo frontal, pero esta mejoría tarda a veces algunos meses en consolidarse. Los mecanismos se explican en II, 3.2 y 3.3.

Su biodisponibilidad es del 50 %, se fija a proteínas plasmáticas en el 95 % y se metaboliza extensamente y con una intensidad muy variada, lo que origina amplias variaciones individuales; la semivida de eliminación oscila entre 6 y 30 horas (tabla 31-4).

Buena parte de las reacciones adversas derivan de su perfil farmacológico. Puede producir molestias gastrointestinales, taquicardia por bloqueo vagal y, a veces, por la ligera hipotensión, incontinencia/enuresis (16 %) por sobreflujo secundario a la retención vesical. Aunque a veces produce sequedad de boca, es sorprendente la frecuencia con que produce hipersalivación y sialorrea por mecanismos no conocidos. Puede favorecer el aumento de peso, pero a veces lo reduce. Ocasionalmente provoca disfunción sexual y menstrual, pero en mucho menor grado que las fenotiazinas ya que no afecta la prolactina. Ocasiona sedación, pero no provoca reacciones extrapiramidales ni discinesia tardía. En el 23-34 % produce modificaciones en el EEG, porcentaje superior al de otros antipsicóticos; con dosis altas, el riesgo de provocar crisis convulsivas es también superior al de otros neurolépticos.

La mayor preocupación es la producción de agranulocitosis, con un riesgo acumulado del 0,7 % en el primer año y del 0,8-0,9 % en el segundo. El 80 % de los casos ocurre en los 3 primeros meses, corriendo el riesgo máximo durante el tercer mes; es reversible al suspender la medicación y parece que responde al estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim, v. cap. 58). La causa puede ser alérgica y es de difícil previsión. Actualmente se recomienda hacer recuento semanal durante los primeros meses y cada mes a partir del primer año; pasados 2 años ya no aparece el cuadro. Se ha descrito también la aparición de eosinofilia y de leucopenia.

Conviene empezar la dosificación de forma gradual para mejorar la tolerabilidad. Se inicia con 25-75 mg/día divididos en 2-3 tomas, seguidas de incrementos de 25 a 50 mg/día hasta llegar, en el curso de 2 semanas, a la dosis de 300-450 mg/día; en ocasiones se ha llegado a los 900 mg/día.

2. Olanzapina

Se parece a la clozapina tanto por su estructura química como por su perfil farmacológico (tablas 31-2 y 31-3), aunque es más potente con elevada afinidad por los receptores D_2 y D_4, 5-HT_{2A} y receptores muscarínicos. Supera al haloperidol en el control de síntomas negativos, con muy escasa actividad extrapiramidal. Su semivida de eliminación es de unas 30 horas y las dosis recomendadas son de 5 a 20 mg/día.

Puede provocar aumento de peso, se ha descrito algún aumento de enzimas hepáticas, pero al parecer no produce agranulocitosis. Si estos datos se confirman, el perfil clínico de la olanzapina tan parecido al de la clozapina puede convertirla en uno de los neurolépticos más interesantes.

3. Risperidona

Es un derivado benzisoxazol con muy alta afinidad por los receptores D_2, superior a D_1, pero sobre todo con una aún mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A}. Aunque este hecho suscitó gran interés por pensar que se abría una nueva vía de acción antiesquizofrénica, se desconoce todavía su impacto real. Por el bloqueo D_2 incrementa la prolactina en función de la dosis. A diferencia de la clozapina no genera Fos en la corteza prefrontal.

Sus propiedades farmacocinéticas se resumen en la tabla 31-4. Su semivida de eliminación es de 3,6 horas, pero la de su metabolito activo, 9-hidroxirisperidona, alcanza las 20 horas; existen metabolizadores rápidos y lentos. Tanto la risperidona como su metabolito se excretan principalmente por riñón. La dosis recomendable es de 2-8 mg/día; a esta dosis, la incidencia de reacciones extrapiramidales es muy baja, claramente inferior a la del haloperidol, pero por encima de ella la incidencia aumenta claramente. Puede producir astenia, sedación, problemas de acomodación, mareo ortostático, palpitaciones, taqui-

cardia, aumento de peso y disfunción sexual en el varón. Se ha descrito algún caso de hipertermia neuroléptica maligna. En caso de insuficiencia renal y en el anciano disminuye el aclaramiento del metabolito activo, por lo que conviene reducir la dosis.

4. Benzamidas sustituidas

La **sulpirida** fue la primera benzamida utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia, destacando desde el principio por su menor incidencia de reacciones extrapiramidales, como corresponde a su favorable relación entre dosis antievitación y dosis cataléptica (v. anteriormente). Su afinidad se limita a los receptores D_2 y D_3. En la clínica humana muestra eficacia antiesquizofrénica con escasa acción sedante o vegetativa, menor incidencia de extrapiramidalismo que los neurolépticos típicos y baja incidencia de discinesia tardía.

La **tiaprida** también presenta afinidad D_2, pero poca actividad antipsicótica; aplaca la conducta agitada y la hiperactividad psicomotora. Al igual que la sulpirida, tiene actividad antiemética.

Todas ellas se absorben bien por vía oral con biodisponibilidad superior al 80 %. La semivida de la sulpirida es de 6-8 horas y de 4 horas la de la tiaprida. Se eliminan por orina en forma activa en proporción variable (10-40 %). En el caso de la sulpirida, el aclaramiento disminuye en proporción al de la creatinina, por lo que es necesario reducir la dosis entre el 35 y el 70 % según el grado de hipofunción renal. Las dosis iniciales son 300 mg/día y se incrementan paulatinamente pudiendo llegar a los 1.500-2.000 mg/día de sulpirida.

La **remoxiprida** es también un antagonista selectivo de D_2 con baja potencia y presenta también afinidad por el receptor σ (v. cap. 25) aunque no se conocen las consecuencias que ello pueda tener. Tiene también un índice muy favorable en la relación dosis antievitación/dosis cataléptica; aumenta el nivel de prolactina en proporción a la dosis, aunque en menor grado que la sulpirida. Su eficacia clínica es similar a la de otros antipsicóticos sin que se pueda demostrar que tiene una especial incidencia sobre síntomas negativos o en casos de resistencia a otros fármacos. La tolerabilidad era en general aceptable, pero la aparición de varios casos de anemia aplásica forzó a retirar el producto en varios países (incluida España), aunque aún se mantiene en otros bajo restricción (recuentos semanales durante 6 meses y después cada mes).

Otras benzamidas son la **racloprida** y la **amisulprida,** con igual selectividad por los receptores D_2. No presentan especiales ventajas, en su conjunto, sobre otros antipsicóticos.

5. Otros antipsicóticos

El **sertindol** tiene alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, D_2 y α_1. Su semivida de eliminación es de unos 3 días. Su eficacia clínica parece similar a la del haloperidol, con menor incidencia de reacciones extrapiramidales. Provoca aumento de peso, reducción del eyaculado en el varón y prolongación QTc en el ECG.

La **quetiapina** es una dibenzotiazepina con una semivida de unas 3 horas aunque la duración de su efecto clínico es mayor por la fijación a los receptores. Presenta también mayor afinidad relativa por 5-HT_{2A} que por D_2. Provoca pocas reacciones extrapiramidales y carece de acción anticolinérgica. Puede prolongar el QTc del ECG.

Tabla 31-5. Características farmacocinéticas de los neurolépticos de acción prolongada

	$t_{máx}$ (días)	$t_{1/2}$ (días) una dosis	$t_{1/2}$ (días) varias dosis	Dosis (mg) e intervalos (semanas)
Flufenazina, decanoato	0,3-1,5	6-9	14	12,5-100 (1-4)
Flufenazina, enantato	2-3	3-4		12,5-100 (1-4)
Flupentixol, decanoato	7	8	17	10-50 (2-4)
Fluspirileno	2	7		2-6 (1)
Haloperidol, decanoato	3-9		21	20-400 (4)
Penfluridol	0,5	2-10		20-200 (1)
Perfenazina, enantato	2-3		4-6	25-200 (1-2)
Pipotiazina, palmitato				50-600 (4)
Pipotiazina, undecilinato				100-450 (1-20)
Zuclopentixol, decanoato	4-7		19	50-600 (1-4)

6. Neurolépticos de acción prolongada

En su mayoría se forman por esterificación de su grupo hidroxilo con un ácido graso de cadena larga; los ésteres se disuelven después en distintos tipos de aceite vegetal y se administran por vía intramuscular (formas *depot*). Aunque a nivel mundial se dispone de muchos preparados de acción prolongada, en España se utilizan el decanoato de zuclopentixol, el decanoato de flufenazina y el palmitato de pipotiazina.

La peculiaridad de los ésteres reside en sus características cinéticas: la velocidad de absorción es más lenta que la de eliminación (tabla 31-5). Las consecuencias de esta propiedad son: *a)* el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática estable depende de la constante de absorción y puede tardar días o semanas en conseguirse; *b)* la concentración plasmática estable continúa siendo función de la velocidad de eliminación, y *c)* la larga semivida, sobre todo después de varias dosis, determina que los efectos persistan durante mucho tiempo después de suspendida la medicación; esto tiene importancia para valorar las reacciones adversas. Como los niveles estables son bajos, las formas *depot* sólo sirven como terapéutica de mantenimiento; nunca se deberá iniciar con ellas un tratamiento.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Esquizofrenia

La acción beneficiosa de los neurolépticos está fuera de toda duda, si bien su eficacia varía según la naturaleza

del trastorno, las características del fármaco y la tolerabilidad del paciente. En principio, todos los neurolépticos son igualmente eficaces, pero la respuesta continúa siendo individual. La mejoría se instaura lentamente en el curso de las primeras 6 semanas, al cabo de las cuales se suele conseguir de dos terceras a tres cuartas partes de lo que será el efecto máximo; a continuación, la mejoría continúa durante unos 5-6 meses.

En relación con los fármacos, son varios los factores que deben considerarse: la baja o alta potencia, la necesidad o no de producir sedación inicialmente, la probabilidad de que produzcan reacciones extrapiramidales agudas, o síntomas vegetativos, la necesidad de actuar sobre síntomas negativos, la resistencia a otros neurolépticos previamente administrados. El haloperidol ha sido, con mucho, el neuroléptico más utilizado ya que conjuga su elevada potencia con la escasa sedación o producción de reacciones vegetativas, lo que hace que sea mejor tolerado por el paciente; tiene el inconveniente de que produce con facilidad reacciones extrapiramidales que deben ser tratadas con anticolinérgicos (v. cap. 30) y, en España, no existe una forma *depot* de haloperidol, lo que hace más complicada la conversión de una forma convencional a otra de acción prolongada.

Debe tenerse muy en cuenta la disponibilidad de los neurolépticos atípicos que reducen la incidencia de reacciones extrapiramidales, aunque se considerarán también sus otras reacciones adversas. Igualmente, la existencia de síntomas negativos o la resistencia o fracaso de respuesta a los neurolépticos típicos debe dar paso a la utilización de la clozapina o la olanzapina.

Es preciso distinguir entre el concepto de tranquilización rápida y el de neuroleptización rápida. La *tranquilización rápida* es el uso de medicación para controlar los síntomas psicomotores de excitación y agitación, potencialmente peligrosos y violentos. Se presentan en pacientes con psicosis descompensadas, intoxicación y delirios. La tranquilización rápida reduce la necesidad de aislamiento y sujeción física, permitiendo que el paciente sea tratado en un entorno poco restrictivo, pero con ello no se resuelven los síntomas fundamentales del tratamiento: las alucinaciones y las ideas delirantes persisten durante semanas. Antiguamente se utilizaban neurolépticos propiamente sedantes (p. ej., la clorpromazina) o no sedantes (p. ej., el haloperidol) con dosis repetidas en intervalos frecuentes hasta conseguir el control verbal o una ligera sedación. En la actualidad se han restringido las dosis de neurolépticos porque se ha comprobado que las dosis altas no presentan ventajas sobre las bajas en la tranquilización rápida, siendo, por ejemplo, la dosis diaria máxima recomendable de haloperidol la de 10-15 mg. En cambio, para conseguir una más rápida sedación se aconseja asociar una benzodiazepina (p. ej., lorazepam, 2 mg o más al día).

La *neuroleptización rápida* consiste en la utilización de altas dosis de carga de un antipsicótico durante las primeras semanas de tratamiento (hasta 100 mg/día de haloperidol), en un intento de conseguir una remisión más rápida de la psicosis. Actualmente se considera que este procedimiento ni acelera la remisión psicótica ni consigue que sea más completa; en cambio produce aumento del número y la gravedad de las reacciones adversas, por lo que la neuroleptización rápida está desaconsejada.

La velocidad de recuperación no es idéntica para todos los síntomas sino que va por fases: primero suele disminuir la hiperexcitabilidad o el retraimiento, la hostilidad, la irritabilidad y la suspicacia; mejora la participación en actividades comunes. Después aumenta la sociabilidad y, finalmente, remiten las anomalías de la ideación. Una vez que la sintomatología aguda ha remitido por completo, se debe continuar con *dosis de mantenimiento* por espacio de 6-12 meses como mínimo (tabla 31-4). Este mantenimiento es difícil porque presenta dos aspectos que pueden ser contradictorios. Por una parte está comprobado que es el mejor modo de evitar una recaída y por el otro se desea conseguir la máxima calidad de vida, libre de los inconvenientes de la medicación. Encontrar la dosis que equilibre ambos aspectos es todo un reto para el médico. Las dosis de mantenimiento son inferiores a las del tratamiento agudo, pero no deben ser tan bajas que resulten inútiles.

Los *preparados de acción prolongada* adquieren un valor especial, pues soslayan algunos de los inconvenientes que contribuyen a reducir el cumplimiento del enfermo. Será preciso un primer período de estrecha vigilancia para conseguir la dosis equivalente a la que el enfermo estaba tomando a diario por vía oral; para ello debe tenerse en cuenta que por un lado hay que aumentarla ya que aumenta el intervalo entre dosis y por el otro hay que reducirla porque disminuye el efecto primer paso hepático. Existen normas de conversión para cada preparado.

La *monitorización del nivel plasmático* ayuda a conseguir mayor eficacia en la terapéutica antipsicótica, aunque todavía hay alguna incertidumbre sobre los intervalos más adecuados del nivel. Para la clorpromazina y haloperidol parece que existe una ventana terapéutica, con pérdida de eficacia si los niveles son muy bajos o muy altos. En la tabla 31-4 se indica el intervalo terapéutico del nivel plasmático más aceptado para algunos antipsicóticos.

2. Psicosis tóxicas y síndrome postalcohol

Son producidas por agentes químicos: anfetaminas, alucinógenos, anticolinérgicos a dosis tóxicas, etc. En general requieren un fuerte apoyo psicoterápico; los neurolépticos son particularmente útiles en el tratamiento de las psicosis anfetamínicas y cocaínicas (v. cap. 33).

En las reacciones propias de la retirada del alcohol (astenia, ansiedad, temblor, insomnio, cambios de humor y otros síntomas neuropsiquiátricos), los neurolépticos pueden ser útiles. La benzamida tiaprida, a la dosis diaria de 300-900 mg en 3 tomas, puede ser particularmente útil por carecer de otros efectos vegetativos y no producir reacciones extrapiramidales.

3. Demencias y estados de agitación

En la demencia senil hay una prevalencia de alucinaciones y pensamiento delirante del orden del 30 %. En el contexto de la demencia, los síntomas psicóticos y la agre-

sividad conllevan a veces una grave discapacidad y una fuerte sobrecarga para el personal cuidador. No es fácil valorar la eficacia de los antipsicóticos en estas condiciones, si reducen la agitación de forma inespecífica o si suprimen las alucinaciones y el pensamiento delirante. La eficacia de los antipsicóticos es parcial: puede mejorar la agitación en un 50 %, pero otros ancianos se deterioran aún más.

Habrá de valorarse la posibilidad de que introduzcan reacciones adversas peligrosas para el anciano (hipotensión, acción anticolinérgica y reacciones extrapiramidales). Pueden ser útiles las benzamidas.

En ciertos *cuadros terminales,* preagónicos o agónicos, que cursan con agitación, con o sin dolor, la aplicación de un neuroléptico por vía parenteral, asociado si es preciso a un opioide, proporciona sosiego y alivio, aunque puede conllevar la desaferentización completa por parte del enfermo, de la que la familia y el propio enfermo (si ha lugar) habrán de ser informados responsablemente.

4. Otras aplicaciones psiquiátricas

En los estados de *manía* y en algunas formas *depresivas* son necesarios los antidepresivos y antimaníacos (v. cap. 32). En la *ansiedad,* no deben ser utilizados, en principio, salvo que se trate de casos de extraordinaria dureza o que acompañe cuadros psicóticos.

5. Otras aplicaciones no psiquiátricas

Numerosos *síndromes extrapiramidales* al parecer cursan con hiperactividad dopaminérgica como causa primaria o secundaria: ciertas discinesias, coreas, etc. Su tratamiento se contempla en el capítulo 30.

Para las *náuseas* y los *vómitos,* véase capítulo 44. Para la *neuroleptoanestesia,* véase capítulo 28. En la *tos* se han empleado algunas fenotiazinas, como dimetoxanato, alimemazina y pipazetato, o tioxantenos, como meprotixol y primitixeno; su eficacia es variada, y puesto que pueden ejercer algunas acciones neurolépticas, es preferible utilizarlos cuando hayan fallado los antitusígenos más clásicos. En la tos rebelde o maligna, la acción del opioide puede ser potenciada con dosis pequeñas de neurolépticos, a costa de una mayor depresión respiratoria. En *dolores crónicos* se utiliza en ocasiones la **levomepromazina,** en general asociada a un antidepresivo tricíclico (clorimipramina y amitriptilina). En el *hipo* pertinaz, se utiliza clorpromacina y, si no resulta eficaz, baclofeno (v. cap. 30).

BIBLIOGRAFÍA

Balant-Gorgia AE, Balant LP, Andreoli A. Pharmacokinetics optimisation on the treatment of psychosis. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 217-236.

Dhal SG. Plasma levels monitoring of antipsychotic drugs: clinical utility. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 36-61.

Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741-773.

Deutch AY. Sites and mechanisms of action of antipsychotic drugs as revealed by immediate-early gene expression. En: Csernansky JG, ed. *Antipsychotics (Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 120).* Heidelberg: Springer, 1996.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland: Sinauer Associates, 1997.

Fleischhacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs* 1997; 53: 915-929.

Froemming JS, Francis Lam YW, Jan MW, Davis CM. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 396-423.

Grant S, Fitton A. Risperidone. *Drugs* 1994; 48: 253-273.

Hartman D, Monsma F, Civelli O. Interaction of antipsychotic drugs with dopamine receptor subtypes. En: Csernansky JG, ed. *Antipsychotics (Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 120).* Heidelberg: Springer, 1996.

Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 291-369.

Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34-41.

Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanism of action of atypical drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124: 2-34.

Knable MB, Kleinman JE, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC. American Psychiatric Press, 1995.

Owens DGC. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996; 51: 895-930.

Peacock L, Gerlach J. Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity. En: Csernansky JG, ed. *Antipsychotics (Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 120).* Heidelberg: Springer, 1996.

Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. *Drugs & Aging* 1995; 6: 312-323.

Reynolds GP. The importance of dopamine D_4 receptors in the action and development of antipsychotic agents. *Drugs* 1996; 51: 7-11.

Scatton B, Zivkovic B. Neuroleptics and the limbic system. En: Trimble MR, Zarifian E, eds. *Psychopharmacology of the limbic system.* Oxford: Oxford University Press, 1984.

Tamminga CA, Schulz SC, eds. *Schizophrenia Research*. Nueva York: Raven Press, 1991.

Winn P. Schizophrenia research moves to the prefrontal cortex. *Trends Neurosci* 1994; 17: 265-268.

32

Fármacos antidepresivos y antimaníacos

J. del Río

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definiciones y planteamiento general

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima entre el 3 y el 5 % y cuya morbilidad a lo largo de la vida puede llegar a ser del 10 %. En la depresión predominan una serie de síntomas, como pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimientos de inutilidad, falta de concentración, deseos de muerte, pérdida de apetito o de peso, insomnio, agitación o retraso psicomotor, etc., acompañados de somatizaciones más o menos pronunciadas. Toda o parte de esta sintomatología depresiva forma parte, evidentemente, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada. El aumento de pacientes con depresión es continuo de varios años a esta parte, aunque no parece fácil delimitar con rigor si realmente van aumentando estos trastornos o se van diagnosticando cada vez más. En general, se estima que cerca del 90 % de los pacientes depresivos jamás son vistos por un médico y por consiguiente no pueden ser diagnosticados y tratados. Del restante 10-12 %, la gran mayoría son tratados por un médico general, representando un porcentaje muy bajo los que alguna vez en su vida acuden al psiquiatra.

Los trastornos depresivos son muy heterogéneos y su clasificación no es fácil. Se continúan utilizando las divisiones dicotómicas de depresión *reactiva* o *endógena* según se puedan identificar o no, respectivamente, las causas que han desencadenado la depresión. La división entre depresión *neurótica* o *psicótica* hace referencia, en el segundo caso, más que a la aparición de delirios o alucinaciones, al grado de gravedad e incapacitación que produce un cuadro depresivo concreto. La alternativa *primaria/secundaria* se refiere a la existencia de causas somáticas desencadenantes o no. Se distingue entre depresión *unipolar* o *bipolar* según exista sólo un síndrome depresivo o se alterne éste con fases de exaltación (manía o hipomanía). La *manía* representa casi exactamente el extremo opuesto de la depresión y se caracteriza por actitudes exultantes, entusiasmo no relacionado con las circunstancias y confianza excesiva en sí mismo. Para la clasificación de los distintos síndromes depresivos, se aceptan en la actualidad en una buena medida las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders:* DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana, en el que se distinguen tres subtipos de depresión: trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar), trastornos ciclotímicos/distímicos y trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares). Con todo, continúa existiendo bastante confusión terminológica y categorías diagnósticas como «depresión neurótica» o «depresión atípica», que son susceptibles de interpretarse de forma muy distinta.

2. Mecanismos patogénicos

2.1. Factores genéticos en la depresión

Se han aplicado las técnicas de la genética molecular al estudio de las posibles anomalías cromosómicas responsables de distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Es sabido que los lugares de restricción dentro de las cadenas de ADN no ocurren al azar sino que son heredados y proporcionan un medio de identificar una mutación ligada a una enfermedad determinada.

El polimorfismo de los fragmentos de restricción permite disponer de marcadores que son utilizables para asociar un lugar de la cadena de ADN a un trastorno determinado. Estos estudios han sido aplicados a las enfermedades maníaca y depresiva (trastorno bipolar) por distintos grupos de trabajo.

Un análisis realizado en una familia de la comunidad de los Amish, grupo de gran homogeneidad genética radicado en Pensilvania, ha mostrado que existe una secuencia en el brazo corto del cromosoma 11 que predispone al trastorno bipolar. La localización en la misma región autosómica del gen para la tirosina-hidroxilasa, la enzima que determina la velocidad de síntesis de noradrenalina (v. cap. 15, I), ha llevado a relacionar este hallazgo con la hipótesis noradrenérgica de la depresión (v. más adelante). Sin embargo, este estudio no ha podido ser replicado en investigaciones realizadas con otras familias norteamericanas o islandesas, lo que ha llevado a sugerir la posibilidad de que existan distintos genes que predisponen a la depresión. Es posible, incluso, que esta heterogeneidad se dé no sólo entre familias de razas distintas, sino incluso dentro de la misma comunidad de los Amish. Otros estudios

realizados con familias israelitas y del norte de Europa sugieren que la alteración genética en el trastorno bipolar está ligada al brazo largo del cromosoma X, lo que abunda en la posible heterogeneidad genética.

Independientemente de la dificultad que presentan estos análisis en una enfermedad como la depresión, que no puede diagnosticarse objetivamente, y del posible origen multifactorial de los trastornos depresivos, quizás estos análisis de ligamiento genético sirvan no sólo para confirmar la existencia, tanto tiempo perseguida, de factores genéticos en la depresión, sino que además revelen las alteraciones bioquímicas cruciales en todos o en algunos de los subtipos de esta enfermedad.

2.2. Teorías monoaminérgicas de la depresión

Las hipótesis sobre la etiología de la depresión se han inspirado en las acciones de los fármacos utilizados en su tratamiento, que tradicionalmente han estado divididos en dos grandes categorías: inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y antidepresivos tricíclicos (v. 3), de los que los primeros representantes fueron, respectivamente, la iproniazida y la imipramina. Los inhibidores de la MAO inhiben la degradación oxidativa de noradrenalina y de serotonina y, por lo tanto, originan un mayor aporte de estos neurotransmisores a sus correspondientes receptores (v. caps. 15 y 24). Los antidepresivos tricíclicos inhiben los procesos de recaptación de estas aminas y determinan igualmente una mayor concentración de ellas en la sinapsis (v. cap. 15). A la inversa, la reserpina, un fármaco que impide el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas, puede provocar un cuadro depresivo. En función de estos estudios iniciales, la depresión se interpretó durante varios años como un estado de hipofuncionalidad de los sistemas centrales de neurotransmisión por noradrenalina y serotonina.

La importancia relativa de los sistemas noradrenérgicos o serotonérgicos centrales en la etiología de la depresión ha sido objeto de numerosos estudios, tanto experimentales como clínicos. Desde esta última perspectiva se ha insistido mucho en la búsqueda de marcadores en plasma, orina o LCR de pacientes que reflejaran la hipofuncionalidad de alguno de estos dos sistemas. En lo que se refiere a la noradrenalina y sus metabolitos, sobre todo el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) (v. fig. 15-4), no hay evidencia clara de aumentos o disminuciones constantes en enfermos o en controles. En algunos estudios, pero no en todos, se ha observado también un aumento de adrenoceptores α_2 presinápticos en la corteza cerebral de pacientes depresivos. La hipótesis de la implicación de los sistemas serotonérgicos continúa siendo objeto de atención continua. Se ha medido repetidamente en distintos cuadros depresivos la concentración de serotonina y de su metabolito principal, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el LCR, y quizás uno de los hallazgos más constantes y más abundantemente replicados sea la preponderancia de intentos de suicidio en pacientes depresivos con niveles bajos de 5-HIAA.

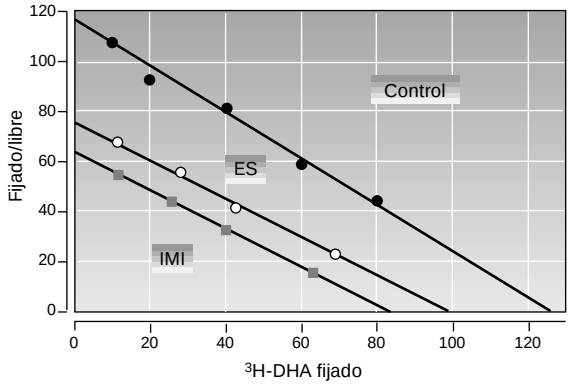


Fig. 32-1. Representación de Scatchard de la disminución en el número de receptores β-adrenérgicos marcados con ^{3}H-dihidroalprenolol en corteza cerebral de rata, tras administración crónica de imipramina (IMI) o electroshock (ES).

Sin embargo, no todos los fármacos antidepresivos incrementan el tono aminérgico central. Por ejemplo, el iprindol es un antidepresivo tricíclico con eficacia clínica, aunque ya en desuso, que no afecta prácticamente los procesos de recaptación de aminas biógenas. La tianeptina es otro ejemplo de antidepresivo tricíclico que no sólo no bloquea la recaptación de serotonina sino que la incrementa. Además, es importante tener en cuenta que los datos experimentales que apoyan la idea de la hipofuncionalidad monoaminérgica en la depresión se han obtenido a partir de experimentos agudos, cuando es sabido que deben transcurrir al menos 10-15 días de administración de un antidepresivo para que se manifieste su efecto terapéutico. Por ello, la investigación se ha centrado, de un tiempo a esta parte, en el análisis en animales de los cambios que ocurren en la bioquímica cerebral tras la administración crónica de antidepresivos.

Se ha encontrado que tras la administración diaria, durante unas 2 semanas, de numerosos antidepresivos, incluyendo fármacos como el iprindol, hay una disminución en la sensibilidad de la adenililciclasa sensible a la noradrenalina, que se acompaña de una reducción en la densidad de β-adrenoceptores corticales (fig. 32-1). Un hecho interesante adicional es que estos cambios se observan también tras otro tratamiento antidepresivo no farmacológico bien establecido, como es el electroshock. Estos cambios no son debidos a la mayor concentración sináptica de noradrenalina que pueda producir el tratamiento antidepresivo puesto que, por ejemplo, no sólo es efectivo el iprindol sino que se consigue una disminución adicional en el número de β-adrenoceptores con el agonista β, la isoprenalina. Tampoco influye la afinidad de los antidepresivos hacia los β-adrenoceptores, que es prácticamente nula (v. II, 2.5). Estos cambios adaptativos se deben a alteraciones moleculares a nivel postsináptico cuyos mecanismos no están totalmente claros. La importancia real de estos cambios no parece, sin embargo, tan clara hoy en día, al haberse encontrado que varios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (v. II, 1.2) no son capaces de reducir la densidad de receptores β-adrenoceptores.

Además de la disminución en la densidad de receptores β-adrenérgicos, el tratamiento antidepresivo crónico en animales produce alteraciones en la densidad de varios otros receptores cerebrales, si bien los resultados obtenidos son en algunos casos contradictorios. Se ha descrito frecuentemente una disminución en la densidad de receptores serotonérgicos del subtipo 5-HT_{2A}. Se ha encontrado también en general una disminución de receptores α_2-adrenérgicos presinápticos mientras que la acción sobre los postsinápticos α_1 ha sido inconstante. Los receptores dopaminérgicos no se modifican en estas condiciones, pero distintos experimentos sugieren que aumenta su sensibilidad frente a los agonistas. El sistema GABAérgico también ha sido implicado y se ha descrito un aumento en la densidad de receptores $GABA_B$ tras el tratamiento antidepresivo crónico.

Una atractiva hipótesis reciente trata de explicar la lenta instauración del efecto antidepresivo en función de cambios adaptativos en los receptores serotonérgicos 5-HT_{1A} localizados en los núcleos mesence-

fálicos del rafe. La administración aguda de un antidepresivo con acción bloqueante de la recaptación de 5-HT produce un aumento de la concentración extracelular de 5-HT en la región de los núcleos del rafe, donde están localizados los cuerpos de las neuronas serotonérgicas, pero no en la región de los terminales serotonérgicos de corteza o hipocampo. La concentración aumentada de 5-HT en los núcleos del rafe estimula los receptores 5-HT_{1A} y esto se traduce en una inhibición de la actividad de las células serotonérgicas (v. fig. 19-5). La administración repetida de antidepresivos está provocando una desensibilización de los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, con lo que se va consiguiendo un aumento de la concentración extracelular de 5-HT en las áreas de proyección. Según esta hipótesis, en la medida en que se produzca antes una desensibilización de los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, se logrará un efecto antidepresivo más rápido. Estudios clínicos iniciales pusieron de manifiesto una respuesta más rápida al tratamiento con fluoxetina en pacientes que recibieron además pindolol, un antagonista β-adrenérgico que es también antagonista de receptores presinápticos 5-HT_{1A}. Otros estudios clínicos posteriores no confirmaron, sin embargo, estos hallazgos. Es posible que pueda resolverse esta controversia cuando se disponga de antagonistas 5-HT_{1A} específicos para uso clínico.

La importancia de las interacciones entre los distintos sistemas de neurotransmisión también ha sido analizada a menudo y se sabe, por ejemplo, que mediante manipulaciones farmacológicas en las que se produce una lesión serotonérgica, se previene la subsensibilidad a la noradrenalina de la adenililciclasa o la disminución de β-adrenoceptores provocada por el tratamiento antidepresivo crónico. A partir de estos datos, se puede razonar que lo que ocurre realmente en la depresión es una hiperactividad monoaminérgica que se contrarresta con el tratamiento antidepresivo. En este sentido revisten interés los estudios *post mortem* en cerebros de suicidas, demostrativos de una mayor densidad cortical de adrenoceptores α_2 y β, y serotonérgicos 5-HT_{2A}. La correlación, sin embargo, no es clara cuando se consideran sólo cerebros de suicidas con una historia clínica de depresión bien establecida.

Las proteínas transportadoras de noradrenalina y de serotonina se han clonado y secuenciado hace algunos años y, como era de esperar, existe una buena correlación entre la afinidad de los antidepresivos hacia estas proteínas y su potencia bloqueante de la recaptación de estas aminas. Con anterioridad a la caracterización de la proteína transportadora de serotonina, la fijación de antidepresivos marcados isotópicamente, sobre todo ^{3}H-imipramina, a regiones cerebrales y a plaquetas llevó a especular, a principios de la década de los ochenta, con la posibilidad de que existiera un ligando endógeno de estos sitios de fijación que regulara el estado de ánimo, de igual manera que los estudios de fijación de opioides precedieron el descubrimiento de los opioides endógenos. Parece que la ^{3}H-imipramina se fija en realidad al transportador de serotonina, que hoy día puede marcarse más adecuadamente con ^{3}H-paroxetina o ^{3}H-citalopram, y la correlación entre el bloqueo por antidepresivos de la recaptación de serotonina y su potencia desplazante de la fijación de cualquiera de estos tres radioligandos a corteza cerebral es satisfactoria en todos los casos. En relación con estos estudios, parece de interés señalar que se ha encontrado de manera bastante consistente una disminución en la densidad de estos sitios de fijación en las plaquetas de pacientes depresivos.

2.3. Otras teorías

Con independencia de la medida en líquidos orgánicos de los metabolitos de las aminas biogénicas, sobre todo MHPG y 5-HIAA, se ha tratado de encontrar otros marcadores biológicos de la depresión. El test de supresión de la secreción de cortisol por dexametasona es probablemente el ensayo biológico que más ampliamente se ha usado en psiquiatría por su sencillez y bajo costo. Sólo requiere la inyección nocturna de una pequeña dosis del glucocorticoide dexametasona y la obtención de muestras de plasma al día siguiente para la determinación de cortisol, cuya secreción se considera «no suprimida» si la concentración plasmática excede de un valor previamente establecido, entre 110-165 nM. En los pacientes con depresión, el porcentaje de «no supresión» es mucho mayor que en individuos normales o con otras enfermedades mentales, como ansiedad, trastornos fóbicos o esquizofrenia.

La distinción entre las diversas formas de depresión no resulta ya tan sencilla. Parece importante, asimismo, el hecho de que la respuesta al tratamiento antidepresivo tiende a ser más favorable en los pacientes en que el test es positivo, mientras que el pronóstico es malo en los que continúan dando positivo tras el tratamiento. Es también relevante señalar que en los pacientes que no responden a la acción supresora de la dexametasona la inyección de hormona liberadora de corticotropina (CRH) produce una liberación de cortisol mucho mayor que en los controles, lo que al parecer indica una actividad aumentada del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la depresión. En este sentido, se ha encontrado que el tratamiento antidepresivo aumenta la expresión de receptores para mineralocorticoides y glucocorticoides, lo que determina que el cortisol pueda producir entonces una retroalimentación negativa (v. cap. 52). El tiempo necesario para que puedan observarse cambios en la expresión génica puede ser determinante de la lenta instauración de la acción antidepresiva. Otros estudios recientes apuntan igualmente a que el tratamiento antidepresivo crónico puede provocar modificaciones en distintos factores de transcripción que producirán cambios a largo plazo en la expresión de distintos genes, entre los que cabe citar los correspondientes a algunos factores neurotróficos. Parece de interés citar a este respecto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, v. cap. 24) ha mostrado actividad antidepresiva en modelos animales.

En resumen, después de muchos años de utilización en terapéutica de los fármacos antidepresivos, sigue sin conocerse con exactitud cuál es el mecanismo determinante de su efecto clínico. También siguen sin conocerse los mecanismos patogénicos —uno o varios— de los trastornos depresivos. Ha habido quizás una obsesión excesiva por asignar una etiología común a todos los subtipos de depresión y, por consiguiente, un mecanismo de actuación común a todos los antidepresivos. Esto no tiene mucha razón de ser, pues se puede llegar a un mismo resultado final por medios distintos, como ocurre, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión arterial. A estos problemas se une la carencia de modelos animales de depresión con validez suficiente, que permitan la caracterización inequívoca de la potencialidad antidepresiva de nuevos compuestos de síntesis. En función de estas consideraciones, los progresos en el tratamiento de la depresión son muy lentos y se continúan manejando de forma cíclica conceptos repetidamente utilizados y desarrollando nuevos fármacos que, si bien en algunos casos representan la ventaja clara de unos efectos secundarios menores, no suelen aportar nada radicalmente nuevo al tratamiento del fondo de la depresión.

3. Clasificación de los fármacos antidepresivos

Para el tratamiento de los distintos subtipos de depresión existe una amplia gama de fármacos desarrolla-

dos a partir de los años cincuenta. En esta década se puso de manifiesto que la iproniazida, fármaco pensado inicialmente como tuberculostático, inhibía la enzima MAO y elevaba el estado de ánimo. Poco después se estudia la imipramina, un compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico, en el que se encontró casualmente una acción antidepresiva. Estos fármacos fueron los primeros representantes de los dos grandes grupos de antidepresivos:

a) Antidepresivos tricíclicos, que bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biógenas noradrenalina y serotonina, de los que el prototipo es la imipramina o la amitriptilina.

b) Inhibidores de la MAO como, por ejemplo, la iproniazida o la fenelzina.

El término *antidepresivo tricíclico* tuvo un gran éxito a pesar de que implicaba asociar una estructura química con unas acciones farmacológicas concretas. Con posterioridad se han ido desarrollando nuevos compuestos en los que no se mantiene la estructura de tres ciclos condensados sino que pueden ser desde monocíclicos hasta tetracíclicos, pero que bloquean también más o menos selectivamente la recaptación de alguna de las aminas biógenas. Otros antidepresivos (iprindol o tianeptina) son tricíclicos, pero no bloquean la recaptación de aminas. Para todos estos compuestos se utilizó el término *antidepresivo atípico,* que recibe distintas acepciones, pues puede referirse simplemente, por ejemplo, a la falta de acción anticolinérgica, un efecto secundario típico de los tricíclicos clásicos. Se utiliza también la designación de *antidepresivos de segunda y tercera generación* para estos antidepresivos desarrollados más recientemente; según esto, los de tercera generación serían los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Utilizando esta terminología, quizá debería hablarse actualmente de *antidepresivos de cuarta generación*, que serían los denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que en realidad difieren de los antidepresivos tricíclicos en su escasa o nula afinidad hacia receptores muscarínicos o receptores α_1-adrenérgicos, que son determinantes de algunos de los efectos adversos más importantes de los antidepresivos clásicos. Siendo forzado mantener el grupo terapéutico de los *antidepresivos tricíclicos,* parece conveniente destacar, entre los fármacos que no inhiben la MAO, otro grupo bastante homogéneo en términos generales, que son los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.* Puesto que el término antidepresivo atípico se ha utilizado de forma ambigua, como se comentó anteriormente, parece conveniente huir de esta denominación y considerar un tercer grupo en que se reúnen todos los antidepresivos restantes, señalando sus características diferenciales. No obstante, debe aclararse que en el grupo de los antidepresivos tricíclicos, que bloquean en mayor o menor grado la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina, se ha incluido, en función de su similitud estructural, un fármaco como la tianeptina, cuya eficacia terapéutica ha sido discutida, que parece que estimula la recaptación de serotonina.

Además de todos estos fármacos, la terapia electroconvulsiva (electroshock) continúa teniendo su papel en el tratamiento de la depresión, en los casos que más adelante se indican.

La manía se trata específicamente con sales de litio y se utilizan asimismo fármacos neurolépticos y algunos antiepilépticos.

II. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y FÁRMACOS RELACIONADOS

Se incluyen en este apartado todos los antidepresivos que no inhiben la MAO.

1. Características químicas

1.1. Antidepresivos tricíclicos

Las características estructurales comunes a los antidepresivos tricíclicos clásicos se indican en la figura 32-2, utilizando la estructura del prototipo: imipramina. En función de la naturaleza del ciclo central, de siete eslabones, se clasifican en:

a) Ciclo sin heteroátomos: **amitriptilina, nortriptilina, butriptilina, protriptilina** (derivados de dibenzociclohepteno); **amineptina, noxiptilina** (derivados de dibenzocicloheptenamina) y **melitraceno** (ciclo central hexagonal).

b) Ciclo con un heteroátomo, que preferentemente es nitrógeno: **imipramina, desipramina, clomipramina, lofepramina, trimipramina, opipramol** (derivados de dibenzoazepina), o también oxígeno: **doxepina,** o azufre: **dosulepina.**

c) Ciclo con más de un heteroátomo: **dibenzepina** (una diazepina), **amoxapina** (una oxazepina) y **tianeptina** (una tiazepina).

En todos estos compuestos, la distancia entre el ciclo y la amina es usualmente de tres carbonos, aunque pueden existir cadenas laterales atípicas (metapramina, amineptina y tianeptina). Las cadenas usuales pueden ser lineales (imipramina y protriptilina) o ramificadas (trimipramina y butriptilina) y puede existir un doble enlace (amitriptilina y doxepina). En cuanto a la amina terminal, puede ser terciaria (imipramina y amitriptilina), secundaria (desipramina y nortriptilina) o puede formar parte de un ciclo (amoxapina y opipramol). La desipramina y la nortriptilina son metabolitos activos de la imipramina y la amitriptilina, respectivamente.

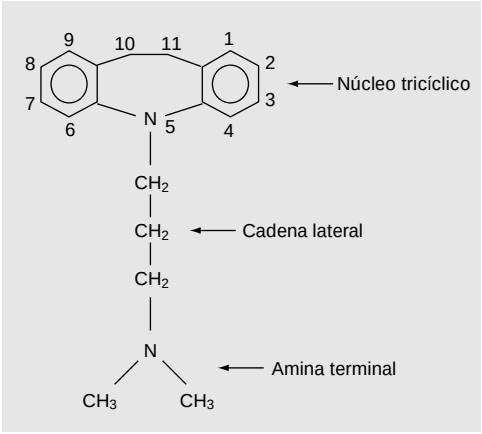


Fig. 32-2. Características estructurales de los antidepresivos tricíclicos, tomando como modelo la molécula de imipramina.

1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (denominados en ocasiones antidepresivos de tercera generación), como **fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina**, **sertralina** y **citalopram,** pueden considerarse un grupo aparte, también heterogéneo desde el punto de vista químico (fig. 32-3), pero con efectos terapéuticos muy próximos a los de los tricíclicos. De hecho, la clomipramina es también un inhibidor relativamente selectivo de la recaptación de serotonina, si bien su metabolito desmetilado es un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como **trazodona** y **nefazodona** (fig. 32-3), muestran algunos efectos farmacológicos diferenciales, que justifican su inclusión en un grupo distinto.

1.3. Otros antidepresivos

Se incluyen en este caso una serie de compuestos de estructura química diversa, que inicialmente fueron englobados dentro de la denominación de antidepresivos atípicos. Entre ellos cabe destacar **viloxazina, maprotilina, mianserina, iprindol** y **bupropión.** El término «atípico» alude a alguna acción farmacológica diferencial con respecto al perfil general de los antidepresivos clásicos. Algunas de sus estructuras químicas se recogen en la figura 32-3. También cabría incluir en este caso los antidepresivos trazodona y nefazodona, el segundo, desarrollado recientemente, que inhiben preferentemente la recaptación de serotonina, como se indicó en el apartado anterior, pero que además son antagonistas de los receptores serotonérgicos 5-HT_{2A}. Los denominados inhibidores selectivos de la captación de serotonina y noradrenalina constituyen otro grupo en desarrollo, que incluye la **venlafaxina** (fig. 32-3) y también otros compuestos cuyo desarrollo clínico aún debe completarse, como son la **duloxetina** y el **milnaciprán**. La venlafaxina es un inhibidor algo más potente de la recaptación de serotonina que de la de noradrenalina y carece virtualmente de afinidad sobre receptores muscarínicos o α_1-adrenérgicos, lo que determinará una ausencia de efectos secundarios anticolinérgicos o hipotensores (v. II, 4). Si bien algunos estudios clínicos al parecer indican una más rápida instauración del efecto antidepresivo con este fármaco, aún es necesaria mayor experiencia clínica para establecer conclusiones inequívocas al respecto.

Otra serie de compuestos, desde hace varios años en fase de desarrollo clínico, son los antagonistas selectivos de los receptores α_2-noradrenérgicos, de los que el **idazoxán** puede considerarse el prototipo (v. cap. 16). Otros antagonistas α_2 —**mirtazapina, setiptilina**— están emparentados estructuralmente con la mianserina, que también es un potente antagonista α_2.

2. Acciones farmacológicas de los antidepresivos

2.1. Acción antidepresiva

La mayoría de los fármacos antidepresivos no modifican el estado de ánimo en individuos normales. No producen, en general, efectos euforizantes y, por consiguiente, no son fármacos capaces de crear adicción. En pacientes depresivos deben transcurrir, salvo contadas excepciones, al menos 10-15 días de tratamiento para que se empiece a manifestar el efecto antidepresivo. Este efecto no se manifiesta como euforizante sino más bien como supresor de las ideas o los sentimientos depresivos. No obstante, el tratamiento puede conducir a una fase de excitación maníaca en algunos pacientes. Los fármacos psicoestimulantes, del tipo anfetamina, carecen de efecto antidepresivo.

El espectro de la acción antidepresiva o la rapidez de esta acción no presentan diferencias acusadas entre los distintos fármacos, sino que son más claras las diferencias en la aparición y la gravedad de los efectos secundarios. Todos los antidepresivos continúan siendo referibles al prototipo, imipramina, que, junto con la amitriptilina y la clorimipramina, continúan siendo los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica.

Existen subtipos de depresión que pueden responder más satisfactoriamente a los IMAO (v. más adelante). El electroshock se utiliza todavía en depresiones refractarias a todo tratamiento farmacológico.

2.2. Mecanismo de la acción antidepresiva

En el apartado I, 2.2 se comentaron las distintas teorías monoaminérgicas de la depresión, con todas las limitaciones que éstas tienen. Independientemente de las consideraciones indicadas, se continúa estimando que un antidepresivo debe bloquear la recaptación de noradrenalina o de serotonina y, salvo excepciones, los antidepresivos son eficaces en este sentido. La tabla 32-1 muestra la potencia relativa de los distintos antidepresivos.

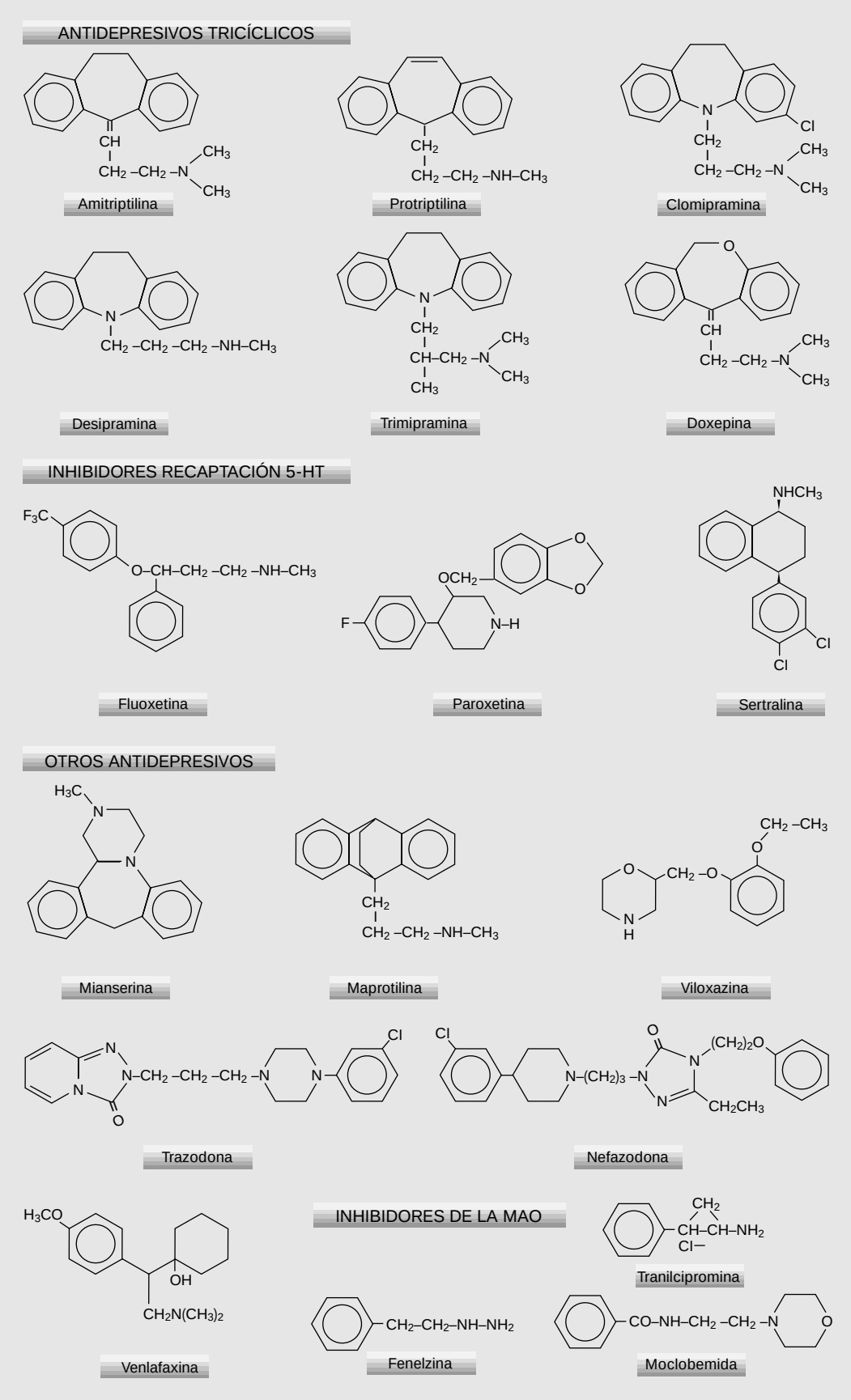


Fig. 32-3. Estructura química de algunos fármacos antidepresivos representativos.

Tabla 32-1. Actividad inhibidora *in vitro* de la recaptación de monoaminas y potencia anticolinérgica de diversos antidepresivos

	Recaptación de 5-HT	Recaptación de NA	Potencia anticolinérgica
Tricíclicos			
Aminas terciarias			
Imipramina	++	++	++
Trimipramina	0	+	++
Clomipramina	+++	++	++
Amitriptilina	++	++	+++
Doxepina	+	+	++
Aminas secundarias			
Desipramina	+	+++	+
Nortriptilina	+	++	+
Protriptilina	+	+++	+++
Bloqueantes de recaptación 5-HT			
Fluoxetina	+++	+	0
Fluvoxamina	++	0	0
Paroxetina	+++	+	±
Sertralina	+++	0	0
Citalopram	+++	0	0
Otros antidepresivos			
Viloxazina	0	+	0
Iprindol	0	±	0
Mianserina	±	++	0
Maprotilina	0	++	+
Amoxapina		++	+
Bupropión	0	±	0
Trazodona	++	0	0
Nefazodona	++	0	0
Venlafaxina	++	+	0

Entre los tricíclicos, los que contienen una cadena de amina secundaria son bloqueantes de la recaptación de noradrenalina más potentes que los que contienen una amina terciaria. Entre los derivados no tricíclicos, la maprotilina y, en menor grado, la viloxazina son también bloqueantes selectivos de la recaptación de noradrenalina. El bloqueo de la recaptación de dopamina no es una propiedad inherente a los antidepresivos. El más potente en este sentido, nomifensina, fue retirado por las numerosas reacciones de hipersensibilidad que producía. El bupropión es un bloqueante bastante selectivo de la recaptación de dopamina, si bien su principal metabolito es, sobre todo, un bloqueante de la recaptación de serotonina.

Otros antidepresivos, de los que el prototipo es el iprindol, que se emplea en algunos países, pero no en España, no bloquean de forma aguda la reincorporación de noradrenalina o serotonina, pero provocan, tras administración crónica, algunos efectos típicos de los antidepresivos clásicos, como puede ser la subsensibilidad de los β-adrenoceptores. Sin embargo, este efecto tampoco es común a todos los antidepresivos pues, por ejemplo, no se observa con la tianeptina o el bupropión y sólo aparece en determinadas condiciones experimentales con mianserina. Debe volver a insistirse en este caso en la incertidumbre existente sobre los mecanismos responsables de la acción antidepresiva. Algunos antidepresivos han pasado al ensayo clínico sólo en función de los resultados en distintos modelos animales de depresión —inversión reserpínica, potenciación de la yohimbina, desesperación conductual, indefensión aprendida, etc.—, los cuales no cumplen enteramente en ningún caso los criterios de validez que serían exigibles a un modelo animal. No es infrecuente, asimismo, que la proyección terapéutica inicial de un fármaco antidepresivo fuese otra distinta. Por ejemplo, la trazodona, de igual forma que el ansiolítico buspirona o la imipramina antes citada, fue un fármaco estudiado originalmente como antipsicótico.

2.3. Acción ansiolítica y sedante

La distinción entre trastornos de ansiedad y depresión no siempre es muy neta y existe un grupo importante de pacientes en los que se superponen ambos síndromes hasta el punto de que algunos manuales de clasificación psiquiátrica adoptan una categoría de estados mixtos de ansiedad-depresión. De hecho, los trastornos de pánico (ansiedad intensa con síntomas vegetativos) tienden hoy día a considerarse trastornos afectivos que responden a menudo a los antidepresivos. En el tratamiento de las neurosis de ansiedad, de la agorafobia y otras fobias, de la bulimia y de los trastornos obsesivo-compulsivos también se emplean con éxito varios antidepresivos. En general, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina al parecer son algo más eficaces que los tricíclicos en el tratamiento de los componentes de ansiedad de la depresión.

La acción sedante se ha asociado tradicionalmente al bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos centrales y existen antidepresivos, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina y trazodona, en los que esta propiedad es importante (tabla 32-2). La acción sedante determina que algunos antidepresivos se utilicen como hipnóticos, efecto que puede ser de interés en pacientes con depresión que presenten insomnio. En este sentido se ha propuesto que la nefazodona, que es además un potente bloqueante de los receptores 5-HT_2, puede resultar de particular interés en el tratamiento de pacientes con depresión unipolar grave e insomnio.

2.4. Acción analgésica

Varios antidepresivos, como amitriptilina, clomipramina o trimipramina, se emplean con frecuencia en el tratamiento de distintas formas de dolor crónico, sea éste de índole neurogénica o no. Su acción es independiente del efecto antidepresivo o sedante y se utilizan tanto solos como en combinación con otros analgésicos, incluidos los opioides. Obviamente, también son de gran utilidad en situaciones en las que el dolor forma parte de la somatización de la depresión. En relación con el mecanismo de esta acción analgésica, se considera que una parte importante debe estar mediada por la potenciación de las acciones de las vías serotonérgicas que descienden desde los núcleos del rafe hasta el asta dorsal de la médula, las

Tabla 32-2. Afinidad de algunos antidepresivos por diversos receptores cerebrales

	Acetilcolina	Noradrenalina		5-Hidroxitriptamina		Dopamina	Histamina
	Muscarínicos	α_1	α_2	5-HT_1	5-HT_2	D_2	H_1
Amitriptilina	+++	+++	++	±	++	±	+++
Nortriptilina	++	++	+	±		±	+
Imipramina	++	++	+	0		0	++
Desipramina	+	+	+	0		0	0
Clomipramina	++	+++	+	0		+	+
Doxepina	++	+++	+	±	++		+++
Mianserina	+	+++	+++	±	+++	0	+++
Maprotilina	+	+	+	0		+	++
Iprindol	0	0	+	0			0
Amoxapina	±	++	0			++	
Trazodona	0	++	0		++	0	0
Nefazodona	0	++			++		0
Fluoxetina	0	0	0				0
Paroxetina	+	0	0	0	0	+	0
Sertralina	+	+			0		0
Venlafaxina	0	0	0	0	0	0	0

cuales tienen un papel muy importante en los mecanismos endógenos de antinocicepción (v. fig. 25-3). No existe, sin embargo, una correlación directa entre la potencia bloqueante de la recaptación de serotonina por los antidepresivos y su potencia analgésica. Algunos resultados experimentales sugieren que los antidepresivos potencian los sistemas de opioides endógenos, lo que daría una base racional a su utilización conjunta con analgésicos opioides, aunque esta sinergia no es siempre demostrable en la clínica.

2.5. Otras acciones farmacológicas

Pueden ser muy variadas y están determinadas por la afinidad de los antidepresivos por distintos receptores.

Los antidepresivos no muestran afinidad por los receptores β-adrenérgicos. Como puede verse en la tabla 32-2, la actividad bloqueante de receptores α_1-adrenérgicos cerebrales es pronunciada en el caso de amitriptilina, clomipramina, doxepina y mianserina. Esta acción se correlaciona más o menos con la actividad sedante. A nivel periférico, el bloqueo α_1 determinará un efecto simpaticolítico y, como consecuencia, efectos secundarios, de los que el más importante es la hipotensión ortostática. El bloqueo de receptores adrenérgicos presinápticos α_2 es potente con mianserina y también con amitriptilina. Esta acción tenderá a reforzar el efecto bloqueante de la recaptación de noradrenalina. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 se observa fundamentalmente con amoxapina, lo que determinará la posible aparición de efectos secundarios de tipo neuroléptico con este compuesto.

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos clásicos tienen un efecto anticolinérgico bastante pronunciado, lo que determinará la aparición de los efectos secundarios derivados del bloqueo muscarínico. Este efecto suele ser de menor importancia con los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina. La acción antihistamínica (receptores H_1) es variable, siendo importante, por ejemplo, en el caso de doxepina y de amitriptilina. La acción sobre receptores serotonérgicos no ha sido suficientemente estudiada de forma sistemática, a la luz de la multiplicidad de subtipos de receptores que en la actualidad se conocen. Cabe destacar en este sentido la potente acción bloqueante de los receptores 5-HT_2 de la mianserina.

3. Características farmacocinéticas

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos que se absorben bien por vía oral, si bien el efecto de primer paso suele ser intenso y la biodisponibilidad es generalmente baja (tabla 32-3). Se fijan fuertemente, en el 80-95 %, a las proteínas plasmáticas. El fármaco libre alcanza con rapidez los distintos tejidos y su volumen aparente de distribución es alto (10-50 l/kg). La alta liposolubilidad de los antidepresivos determina que atraviesen también la barrera placentaria y que pasen a la leche materna, donde pueden alcanzar concentraciones elevadas. La semivida de eliminación es alta y, si bien usualmente se sitúa entre 10 y 20 horas, puede llegar a alcanzar las 80 horas (protriptilina) o incluso más en pacientes de edad avanzada. En función de esta alta semivida, suelen ser suficientes 1-2 administraciones diarias de fármaco para conseguir un efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos a las que se manifiesta un efecto terapéutico suelen estar comprendidas entre 50 y 300 ng/ml, y generalmente empiezan a aparecer efectos tóxicos a partir de concentraciones de 0,5-1 μg/ml. Aunque la monitorización de los niveles plasmáticos no suele

Tabla 32-3. Características farmacocinéticas de los antidepresivos

	Biodisponibilidad (%)	Semivida (h)	Intervalo de dosis (mg/día)	Nivel terapéutico (ng/ml)
Imipramina	19-35	11-25	50-300	100-300
Desipramina	50	17-27	50-300	40-160
Clomipramina	40-60	17-28	50-260	
Amitriptilina	37-60	16-26	50-300	60-220
Nortriptilina	46-56	18-44	30-200	50-150
Protriptilina	77-93	67-89	15-60	100-200
Doxepina	17-73	11-23	50-300	110-250
Viloxazina		2-5	150-300	
Maprotilina	37		50-250	
Amoxapina		8-30	50-600	
Bupropión	5-20	7-20	200-450	10-50
Trazodona		6-10	50-600	
Nefazodona		2-5	100-600	
Fluoxetina		24-72	20-40	
Fluvoxamina		15	100-300	
Paroxetina	50	20	20-50	
Sertralina		25	50-150	10-60
Citalopram	100	33	20-40	
Venlafaxina		3-4	50-350	

ser de gran utilidad para predecir la respuesta terapéutica o los efectos adversos en la práctica habitual, puede ser necesaria en ocasiones para asegurar que los niveles plasmáticos se encuentran en el intervalo terapéutico, máxime si se tiene en cuenta que los tricíclicos presentan la denominada *ventana terapéutica,* lo cual significa que estos fármacos carecen de eficacia tanto si los niveles están por debajo como por encima del intervalo terapéutico.

El metabolismo de los tricíclicos se produce por dos vías fundamentales, N-desmetilación e hidroxilación del anillo aromático, dando lugar a metabolitos que, en general, retienen toda la actividad biológica o parte de ella. La inactivación se lleva a cabo por glucuronidación de los metabolitos oxidados para dar origen a derivados que se excretan por vía renal. En cuanto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, sólo la fluoxetina, la sertralina y el citalopram dan lugar a metabolitos que mantienen la actividad biológica. La norfluoxetina, metabolito desmetilado de la fluoxetina, tiene una semivida de 7-15 días.

4. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos adversos de los antidepresivos pueden llegar a manifestarse con reacciones de cierta importancia hasta en el 5 % de los pacientes. Como se ha comentado, varios antidepresivos tienen acciones potentes sobre distintos receptores centrales o periféricos (tabla 32-2), de donde derivan muchos de los efectos secundarios de estos fármacos. En general, los antidepresivos que bloquean selectivamente la recaptación de serotonina muestran menos efectos secundarios que los más clásicos.

4.1. Efectos anticolinérgicos

Numerosos antidepresivos bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos, lo que provocará sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y visión borrosa, en función de la dosis y de la edad y la susceptibilidad del paciente. El síndrome anticolinérgico central, con desorientación, delirios y alucinaciones, depende de la acción bloqueante más o menos pronunciada de los antidepresivos sobre los receptores muscarínicos centrales.

Puesto que a veces la depresión puede cursar con alguno de los síntomas periféricos antes indicados, en ocasiones es difícil distinguir entre los síntomas somáticos de la depresión y los efectos secundarios de los antidepresivos.

4.2. Efectos cardiovasculares

Los más frecuentes son la hipotensión postural, las palpitaciones y la taquicardia, aunque también puede aparecer depresión directa del miocardio. La hipotensión postural deriva del bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos, mientras que la taquicardia se produce como consecuencia del bloqueo de la captación de noradrenalina y del efecto antimuscarínico.

La hipotensión postural y la producción de arritmias pueden limitar seriamente el uso de antidepresivos, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos. Son preferibles en estos casos los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina con los que, en principio, los efectos secundarios de índole cardiovascular son mucho menos graves. Los efectos secundarios gastrointestinales de estos últimos fármacos suelen ser, sin embargo, más pronunciados.

4.3. Otros efectos

La sedación es un efecto central que puede ser beneficioso o indeseable, según el caso, y que se considera, como ya se comentó, en función de la acción bloqueante sobre receptores α_1-adrenérgicos. La aparición de reacciones extrapiramidales no es usual, excepto con aquellos antidepresivos, como la amoxapina, que presentan una gran potencia bloqueante de receptores dopaminérgicos. Se ha descrito con cierta frecuencia la aparición de un temblor persistente de manos y cabeza, que responde en ocasiones al propranolol. Los antidepresivos también pueden llegar a producir crisis convulsivas al rebajar el umbral necesario para que tenga lugar la descarga; con bupropión y maprotilina el riesgo puede ser alto. La precipitación de la fase maníaca en enfermos con depresión bipolar es, además, relativamente frecuente en el tratamiento antidepresivo. También aparecen con cierta frecuencia estados de confusión y problemas de pérdida de memoria, sobre todo en personas de edad. Se ha descrito asimismo aumento de peso, exceso de sudación y otras reacciones más específicas, como hepatitis alérgica, erup-

ciones dérmicas, fotosensibilidad o priapismo. Por último, los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina producen en general anorexia y mayor intolerancia gastrointestinal, así como trastornos en la eyaculación, si bien carecen de otros efectos secundarios.

4.4. Intoxicación

Dada la tendencia al suicidio de algunos enfermos depresivos, la frecuencia de intoxicación por sobredosificación es elevada, por lo que es conveniente que el enfermo depresivo grave no disponga libremente de grandes cantidades de medicamento. Los síntomas de la intoxicación representan una exacerbación de los efectos secundarios antes comentados. La toxicidad cardiovascular se manifiesta con taquicardia sinusal o supraventricular, extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular, que puede producir muerte súbita. La toxicidad neurológica se manifiesta por excitación, convulsiones, movimientos coreoatetoides, depresión respiratoria y coma. Los síntomas derivados del bloqueo muscarínico son también pronunciados.

En el tratamiento de la intoxicación se utiliza fenitoína para la corrección de las alteraciones cardíacas y de las convulsiones. Los bloqueantes β-adrenérgicos y la lidocaína también están indicados. La fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa, puede aliviar muchos de los síntomas asociados a la intoxicación por antidepresivos, lo que resulta indicativo de la importancia de los efectos atropínicos de éstos. El diazepam se utiliza para controlar las convulsiones.

4.5. Interacciones

En la medida en que los antidepresivos inhiben la recaptación de noradrenalina, potencian las acciones farmacológicas de esta amina biógena. Bloquean, sin embargo, la acción de aquellos compuestos que para ejercer sus efectos farmacológicos deben incorporarse a la terminación presináptica utilizando el mismo mecanismo de transporte que la noradrenalina. Entre estos compuestos figuran simpaticomiméticos indirectos, como la tiramina, o bloqueantes de neuronas adrenérgicas, como la guanetidina. También potencian lógicamente la acción de los IMAO y se han descrito alguna vez efectos neurotóxicos, si bien pueden administrarse en forma conjunta, controlando adecuadamente el desarrollo del tratamiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, sobre todo paroxetina y fluoxetina, son los más problemáticos ya que inhiben sistemas oxidativos de los microsomas hepáticos, sobre todo el citocromo P-450 (CYP2D6), que interviene en el metabolismo de varias otras clases de fármacos que incluyen no sólo los antidepresivos tricíclicos sino también antiarrítmicos, bloqueantes β-adrenérgicos, etc.

Desde un punto de vista farmacocinético, varios fármacos (fenitoína, aspirina, fenotiazinas, etc.) pueden desplazar la fijación de los antidepresivos a las proteínas plasmáticas. A su vez, los antidepresivos pueden desplazar la fijación de los anticoagulantes orales o inhibir su metabolismo, con riesgo de producción de hemorragias. Los niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos se afectan por el tratamiento conjunto con fármacos que activan los sistemas oxidativos hepáticos (p. ej., fenobarbital) o que los inhiben (p. ej., cimetidina).

Por mecanismos no bien conocidos, los antidepresivos tricíclicos potencian fuertemente los efectos del alcohol y se han llegado a registrar muertes por depresión respiratoria tras la ingestión de cantidades normales de una bebida alcohólica.

5. Aplicaciones terapéuticas

5.1. Síndromes depresivos

Se estima que alrededor del 40 % de las depresiones remiten espontáneamente. Mediante la utilización de fármacos antidepresivos, es posible llegar a alcanzar el 70-85 % de remisiones. El tratamiento puede complementarse con una psicoterapia adecuada.

Los antidepresivos tricíclicos han constituido durante mucho tiempo el tratamiento más usual de los distintos síndromes depresivos, fueran éstos unipolares o bipolares, endógenos o reactivos, típicos o atípicos y estuvieran acompañados de otra sintomatología ajena al núcleo del síndrome depresivo o no. Si bien los antidepresivos tricíclicos continúan siendo muy utilizados, en la actualidad se tiende a iniciar el tratamiento con alguno de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de acuerdo con la menor incidencia de reacciones adversas que suelen presentar. La utilización del tricíclico suele representar una segunda opción cuando la eficacia del inhibidor de recaptación de serotonina no es suficiente. La elección del fármaco debe hacerse, en cualquier caso, en función del cuadro clínico que se pretenda tratar y también de la posible gravedad en cada situación concreta de los efectos secundarios previsibles. Por ejemplo, la amitriptilina o la mianserina pueden ser fármacos de elección cuando se quiere conseguir además un efecto sedante, mientras que la viloxazina y la fluoxetina tienen un perfil estimulante. Las cardiopatías o la hipertrofia prostática representarán, entre otras, contraindicaciones serias al uso de los tricíclicos.

La pauta posológica también debe individualizarse. En general, durante la primera semana se aumenta gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis mínima eficaz (tabla 32-3). En la segunda semana se sigue aumentando la dosis hasta llegar a la que se considere en cada caso dosis media, que se mantiene o se va disminuyendo paulatinamente durante 2-3 meses. Si transcurridas 3-4 semanas no se ha observado mejoría alguna, debe llegarse a la dosis máxima. En el caso concreto de la imipramina, prototipo de antidepresivo al que se refieren los demás fármacos, el tratamiento se empieza con 50 mg diarios, para llegar usualmente a los 150 mg y sólo en circunstancias excepcionales se alcanza la dosis máxima de 300 mg. Cuando se ha obtenido ya una buena respuesta al tratamiento, conviene continuar manteniendo la medicación durante algunos meses para evitar en la medida posibles recaídas.

Si a pesar del buen cumplimiento del tratamiento por el paciente no se observa mejoría, debe cambiarse de antidepresivo o utilizar la asociación de un tricíclico con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Alternativamente puede recurrirse a un IMAO, o bien incorporar el IMAO a una dosis previamente establecida de tricíclico. Otra estrategia para aumentar la eficacia antidepresiva consiste en incorporar al tratamiento una pequeña dosis de hormona tiroidea (T_3). En algunos casos se recurre al electroshock.

5.2. Utilización en situaciones especiales

La depresión se presenta también frecuentemente en ancianos, si bien en menor grado que en adultos más jóvenes. Las diferencias más importantes asociadas a la edad en respuesta al tratamiento antidepresivo son debidas a la disminución en el aclaramiento hepático y renal, que da lugar a niveles plasmáticos mayores y a semividas de eliminación prolongadas. La reacción adversa más peligrosa de los antidepresivos en individuos de edad avanzada es la cardiotoxicidad: alteraciones en la conducción derivadas de la formación de metabolitos hidroxilados cuya excreción depende de la función renal. La hipotensión ortostática a que pueden dar lugar algunos de los antidepresivos tricíclicos clásicos (p. ej., amitriptilina o imipramina; v. II, 4.2) sugiere la conveniencia de prescindir de estos fármacos en personas de edad avanzada. Las acciones anticolinérgicas de algunos antidepresivos pueden conducir a una pérdida de concentración y memoria, con el consiguiente deterioro de un posible estado de demencia que coexista con el cuadro depresivo. Con estas salvedades, tampoco cabe hablar de que algún antidepresivo concreto resulte particularmente recomendable en ancianos.

Los niños parecen especialmente sensibles a los efectos cardiotóxicos de los antidepresivos. Debe evitarse, asimismo, la administración a niños de aquellos antidepresivos capaces de producir crisis convulsivas (v. II, 4.3).

Por lo que se refiere a la administración de antidepresivos durante el embarazo, parece claro que los antidepresivos tricíclicos más clásicos no son teratógenos. Debe actuarse con precaución en el caso de los restantes antidepresivos.

Una atención particular debe prestarse al tratamiento de la depresión consecutiva a un infarto de miocardio. En este caso, debe evitarse en la medida de lo posible la utilización de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos.

5.3. Síndromes de ansiedad

Los antidepresivos se utilizan también ampliamente en el tratamiento de trastornos o ataques de pánico (ansiedad intensa con signos autónomos), de agorafobia y otras fobias, y de la bulimia.

5.4. Síndromes de hiperactividad

Una aplicación relativamente reciente de los antidepresivos tricíclicos, imipramina y otros es el tratamiento de los trastornos hipercinéticos con déficit de atención en niños, para los que usualmente se han estado empleando psicoestimulantes como el **metilfenidato** (v. cap. 34).

5.5. Dolor

Varios antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina y amitriptilina) se emplean con éxito en el tratamiento de dolores neurogénicos (neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, etc.), en el dolor oncológico, en el dolor artrítico y en cefaleas (v. II, 2.4). En esta indicación se utilizan tanto por vía oral como parenteral, IV o IM, a dosis que, en el caso de la imipramina, pueden llegar a los 150 o 200 mg/día, respectivamente.

5.6. Otras aplicaciones

La *enuresis nocturna* constituye una indicación usual de la imipramina, administrada a dosis bajas antes de acostarse, y también de otros antidepresivos. Igualmente es útil la imipramina en los pacientes de edad con *incontinencia urinaria*.

III. INHIBIDORES DE LA MAO

1. Características químicas

Los inhibidores de la MAO se han dividido tradicionalmente en dos grandes grupos:

a) Derivados hidrazínicos: **iproniazida, isocarboxazida, fenelzina** y **nialamida.**
b) Derivados no hidrazínicos: **tranilcipromina** y **pargilina.**

Todos los compuestos anteriores inhiben de forma no selectiva las dos formas enzimáticas, A y B, de la MAO. Existen también *inhibidores selectivos* de una u otra forma enzimática; los más conocidos son la **clorgilina,** para la forma A de la MAO, y la **selegilina** (o deprenilo), para la forma B.

Tanto los inhibidores selectivos como los no selectivos antes citados inhiben de forma irreversible la enzima. Recientemente se han desarrollado otros inhibidores selectivos de la forma A de la MAO que, a diferencia de los anteriores, determinan una inhibición reversible de la enzima. El más utilizado hasta la fecha es la **moclobemida**; otros inhibidores reversibles de la MAO A son la **brofaromina** y la **toloxatona.**

2. Acciones farmacológicas

2.1. Acción antidepresiva

Los inhibidores de la MAO fueron los primeros fármacos de reconocida utilidad en el tratamiento de la depresión. Más tarde cayeron en desuso, en parte debido a su supuesta menor eficacia en comparación con los tricíclicos y en parte debido al peligro, quizás exagerado, de hepatotoxicidad o de crisis hipertensivas en pacientes que consumieran alimentos ricos en tiramina («efecto del

queso»). En la actualidad ha vuelto a aumentar la utilización de los inhibidores de la MAO para el tratamiento de la depresión.

La MAO existe en dos formas funcionales (v. cap. 15). La forma A desamina preferentemente noradrenalina y serotonina, y es inhibida por clorgilina, mientras que la bencilamina y la feniletilamina son sustratos preferentes de la forma B enzimática, que es inhibida selectivamente por la selegilina; la pargilina a dosis bajas también se comporta como inhibidor selectivo de esta forma. La tiramina es un sustrato común para ambas formas enzimáticas, mientras que la dopamina es igualmente sustrato común en distintas especies animales, pero al parecer es sustrato preferente de la forma B en el cerebro humano. La gran mayoría de los tejidos, incluyendo el hígado y el cerebro, contienen las dos formas enzimáticas.

Los inhibidores irreversibles de la MAO inhiben completamente la enzima tras pocos días de administración, aunque los efectos terapéuticos pueden tardar 2 semanas o más en aparecer, al igual que ocurre con los antidepresivos tricíclicos. Para que se restauren los niveles enzimáticos normales deben transcurrir alrededor de 2 semanas tras la retirada del fármaco, pues debe volver a sintetizarse la proteína enzimática. Los efectos inhibidores de la tranilcipromina son algo menos duraderos. Este fármaco, que estructuralmente es un análogo cíclico de la anfetamina, tiene un espectro peculiar ya que, al igual que la anfetamina, libera catecolaminas. La anfetamina, por su parte, es también un inhibidor de la MAO, si bien muy débil.

En principio, teniendo en cuenta la implicación preferente de la noradrenalina y de la serotonina en la depresión, los inhibidores selectivos de la forma A deberían utilizarse con preferencia a los de la B en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, la clorgilina nunca se ha llegado a utilizar mucho en psiquiatría. Los nuevos inhibidores reversibles de la forma A, sobre todo la moclobemida, parecen fármacos de interés en el tratamiento de varios síndromes depresivos. Con independencia de la seguridad que puede proporcionar la inhibición reversible de la enzima, la moclobemida es un antidepresivo útil y con efectos secundarios no muy importantes, aunque quizá menos eficaz que los antidepresivos tricíclicos. Su semivida es muy corta, inferior a 2 horas.

Los inhibidores de la MAO producen inicialmente una fuerte subida de los niveles de aminas biógenas que, sin embargo, vuelven a sus valores normales tras algunas semanas de tratamiento debido a procesos reguladores sobre las enzimas determinantes de la velocidad de síntesis, tirosina-hidroxilasa y triptófano-hidroxilasa. Al igual que en el caso de los antidepresivos tricíclicos, existe una falta de correlación entre la rapidez de aparición de los efectos agudos y la lentitud de la acción terapéutica. Asimismo, los efectos de la administración crónica de inhibidores de la MAO a animales de experimentación sobre distintos receptores (β-adrenérgicos, serotonérgicos 5-HT_2, etc.) son sustancialmente iguales que los producidos por los antidepresivos tricíclicos. Por consiguiente, las mismas incertidumbres existentes en cuanto al mecanismo responsable de la acción terapéutica de los antidepresivos tricíclicos se dan en el caso de los inhibidores de la MAO.

2.2. Otras acciones centrales

Suprimen el sueño paradójico, lo que puede representar un efecto secundario o una propiedad de interés en el tratamiento de la narcolepsia. En el paciente depresivo suele ocurrir que un componente de la acción terapéutica de los inhibidores de la MAO es su efecto corrector de los trastornos del sueño, independientemente de la dirección en que éstos ocurran.

La acción ansiolítica es también importante y, con independencia de los problemas diagnósticos siempre presentes, se utilizan en el tratamiento de neurosis de ansiedad y de diversos trastornos fóbicos.

3. Características farmacocinéticas

Los inhibidores irreversibles se absorben bien por vía oral y se metabolizan abundantemente en el hígado. Las hidrazinas se metabolizan por acetilación del grupo hidrazínico, pero esta reacción es muy variable de un individuo a otro (acetiladores lentos y rápidos). La tranilcipromina sufre metabolismo oxidativo para formar un derivado N-acetilado.

En cuanto a la moclobemida, se absorbe bien por vía oral, pero el fenómeno de primer paso muestra saturabilidad, por lo que el aumento de dosis puede representar un fuerte aumento en la concentración plasmática; su semivida es de 1-2 horas (v. datos sobre selegilina en cap. 30).

4. Reacciones adversas

Algunos inhibidores de la MAO, por ejemplo la pargilina, se han utilizado en el pasado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Como mecanismo posible se sugirió que los niveles altos de noradrenalina podían frenar, por una reacción de retroalimentación, la síntesis del neurotransmisor y desviar el proceso hacia la β-hidroxilación de tiramina para dar octopamina, que podría actuar como falso neurotransmisor. Este mismo mecanismo se invoca, entre otros, para explicar la hipotensión ortostática, que puede obligar a reducir la medicación o incluso a suprimir el tratamiento.

La hepatotoxicidad fue una reacción tóxica muy alarmante producida por algunos inhibidores de la MAO inicialmente utilizados, sobre todo la iproniazida, que puede ser transformada *in vivo* en isopropilhidrazina, un metabolito altamente hepatotóxico. Con los inhibidores más utilizados en la actualidad, el riesgo de hepatotoxicidad es bajo.

Pueden producir episodios de agitación e incluso de hipomanía y, muy raramente, alucinaciones y convulsiones. Se han señalado en ocasiones otros efectos adversos: neuropatía periférica, aturdimiento, cefaleas, debilidad y fatiga, sequedad de boca y estreñimiento.

5. Interacciones

La reacción tiramínica es la interacción de los inhibidores de la MAO más popular. La tiramina es un simpaticomimético indirecto (v. cap. 15) contenido en alta concentración en quesos fermentados («reacción del queso») y en otros alimentos y bebidas: hígado, salchichas, embutidos, higos, chocolate, vinos, cerveza, etc. La inhibición del metabolismo de la tiramina puede determinar mayor liberación de catecolaminas y la producción de una crisis hipertensiva. Son menos peligrosos en este sentido los inhibidores selectivos de la MAO puesto que, al ser la tiramina un sustrato común para ambas formas enzimáticas, la amina simpática siempre podrá ser desaminada por una de las dos formas no afectadas. No obstante, debe mantenerse siempre cierta precaución con los alimentos consumidos, aun en el caso de los inhibidores selectivos, puesto que esta selectividad puede ser menor o incluso llegar a perderse tras la administración repetida del fármaco.

Los simpaticomiméticos de acción indirecta, incluidos a menudo en preparaciones anticatarrales, como efedrina o fenilpropanolamina, constituyen un peligro serio de interacción farmacodinámica.

Los inhibidores de la MAO inhiben las reacciones de oxidación metabólica de varios grupos de fármacos, entre los que se incluyen anestésicos generales, sedantes, alcohol, antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos opioides (en particular, petidina), etc. La posible potenciación del efecto de otros fármacos debe sopesarse cuidadosamente en pacientes depresivos tratados con inhibidores de la MAO.

La asociación de estos inhibidores con antidepresivos tricíclicos puede hacerse en ciertos casos siempre que se empiece el tratamiento con el tricíclico y posteriormente se incorpore el inhibidor; si se hace a la inversa, es necesario dejar transcurrir unos 7 días antes de cambiar de tratamiento.

6. Aplicaciones terapéuticas

La utilización de los inhibidores de la MAO ha aumentado bastante en los últimos años, en parte por el convencimiento de que sus efectos adversos no son tan serios como en un tiempo se pensó y en parte por el desarrollo de nuevos inhibidores reversibles, selectivos para la forma A de la enzima, que han mostrado eficacia terapéutica. En cualquier caso, estos fármacos se utilizan en general cuando falla el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos u otros antidepresivos. No obstante, son también medicamentos de primera elección en el tratamiento de depresiones atípicas y, sobre todo, de depresiones u otros trastornos psíquicos en los que el componente de ansiedad es importante: agorafobia y otras fobias, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y disforia histeroide.

Las indicaciones anteriores se refieren a los inhibidores no selectivos o selectivos para la forma A de la enzima. Los inhibidores selectivos de la forma B, sobre todo deprenilo, no han sobrepasado prácticamente la fase de ensayo clínico en el tratamiento de la depresión. En cambio, la selegilina se utiliza cada vez más, en general asociada a L-dopa, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30), y se está ensayando en la enfermedad de Alzheimer.

IV. OTROS ANTIDEPRESIVOS

El **alprazolam,** una triazolobenzodiazepina (v. cap. 26), se utiliza mucho en pacientes con síntomas mixtos de ansiedad y depresión. En la depresión endógena también su eficacia supera la que cabría esperar del espectro ansiolítico-hipnótico de las benzodiazepinas. Tiene el inconveniente de que, a diferencia de los antidepresivos, el riesgo de dependencia es serio. Otras benzodiazepinas utilizadas en la depresión son el **adinazolam** y el **clonazepam**.

En línea con la hipótesis serotonérgica de la depresión, se han empleado el **L-triptófano** y el **5-hidroxitriptófano,** que elevan los niveles plasmáticos y cerebrales de serotonina y pueden potenciar la respuesta a los antidepresivos convencionales.

Los agonistas parciales de los receptores serotonérgicos 5-HT_{1A}, como la **ipsapirona,** están siendo evaluados clínicamente desde hace años en cuanto a su potencialidad antidepresiva.

La **ademetionina** (S-adenosilmetionina) es un donador endógeno de grupos metilo, que puede aumentar la síntesis de serotonina. Algunos estudios han demostrado un efecto antidepresivo rápido tras su administración IV, con escasos efectos secundarios. Otros no han podido poner de manifiesto claramente su eficacia.

Se ha señalado también recientemente que el antihipertensivo **captopril,** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (v. cap. 39), puede tener además propiedades antidepresivas.

V. ANTIMANÍACOS: SALES DE LITIO

Se introdujeron en psiquiatría en 1949 para el tratamiento de la manía y para la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Para las crisis agudas de manía se utilizan sobre todo los neurolépticos. Los anticonvulsivantes carbarmazepina y valproato se emplean también en el tratamiento de la manía.

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El litio es un metal alcalino monovalente, del que se utilizan varias sales, sobre todo el carbonato y el citrato.

Las sales de litio constituyen el tratamiento más específico de la manía, así como la profilaxis más adecuada de la depresión bipolar. El mecanismo de acción de estas sales no está bien definido. A diferencia de los demás fármacos psicotropos, su administración a animales de experimentación, incluso a dosis altas, no produce signos aparentes.

Los mecanismos que se han invocado para explicar la acción terapéutica del litio son muy variados. A continuación se citan los que han sido más generalmente aceptados, tanto según su efecto profiláctico en la depresión bipolar como según su acción antimaníaca:

a) El litio es capaz de pasar por los canales de sodio dependientes del voltaje, pero no por los de potasio y puede alterar procesos de trasiego iónico. Se ha descrito que en los eritrocitos de pacientes con trastorno bipolar es más baja la velocidad máxima de transporte activo de Li^+-Na^+. Se ha asociado también el tratamiento con litio a un aumento en la actividad de la ATPasa-Na^+/K^+ sensible a digoxina de eritrocitos de pacientes maníacos y depresivos. Se ha sugerido igualmente que el Li^+ podría competir con los sitios de fijación del calcio y afectar la liberación calcio-dependiente de neurotransmisores.

b) La potenciación de los sistemas serotonérgicos centrales ha recibido también mucha atención a la hora de explicar los mecanismos de acción del litio. Este ion aumenta la velocidad de recambio de serotonina en animales de experimentación y además hay estudios clínicos demostrativos de que potencia algunas de las respuestas al precursor de serotonina 5-hidroxitriptófano. De hecho, se ha encontrado en algunos casos que el litio puede acelerar la respuesta al tratamiento con tricíclicos de la depresión unipolar.

c) Hay numerosos estudios demostrativos de que en animales el desarrollo de las manifestaciones conductuales de supersensibilidad de receptores dopaminérgicos tras tratamiento crónico con neurolépticos puede ser bloqueado con litio. El mecanismo de esta acción del litio no ha sido establecido.

d) Gracias al litio se pudo bloquear el ciclo de los fosfatidilinositoles y llegar a conocer el papel de segundos mensajeros del IP_3 y otros inositolfosfatos, así como del diacilglicerol (v. cap. 3). El litio inhibe la mioinositol-1-fosfatasa, enzima que transforma el mioinositol-1-fosfato en mioinositol (fig. 3-17). Esta enzima, que ha sido recientemente purificada y secuenciada, es crucial para el mantenimiento de inositol destinado a la síntesis de los correspondientes fosfolípidos. El litio inhibe esta monofosfatasa a concentraciones (0,5-1 mM) que están dentro del intervalo terapéutico y, además, la inhibición es mayor con concentraciones crecientes de sustrato. Esta propiedad confiere una selectividad para la acción del litio en función de la intensidad del estímulo sobre el receptor asociado, que dará lugar a mayor o menor producción de inositolfosfatos. Así, neuronas sometidas a un alto nivel de estimulación, situación concebible en la manía, serán muy sensibles a la acción del litio, mientras que otros sistemas en reposo no serán afectados. No obstante, no ha podido precisarse aún si estas acciones también se producen tras la administración *in vivo* de litio y, por encima de esto, la ubicuidad del sistema de fosfatidilinositoles hace dudar de que un fármaco de acción tan específica tenga un mecanismo de acción asociado a un sistema de segundos mensajeros tan ampliamente utilizado en distintos sistemas de neurotransmisión.

2. Características farmacocinéticas

Las sales de litio se absorben satisfactoriamente por vía gastrointestinal y alcanzan un $t_{máx}$ en plasma al cabo de 2-4 horas. Con los preparados de liberación lenta se consiguen niveles plasmáticos más estables. El volumen de distribución final es algo mayor que el total de agua corporal. El paso a través de la barrera hematoencefálica es lento. La semivida de eliminación está en torno a las 20-24 horas.

Los problemas de la terapéutica con litio se derivan de que su índice terapéutico es muy bajo (2-3) y de que existen amplias diferencias interindividuales en la absorción. Por lo tanto, para obtener una respuesta satisfactoria sin la aparición de reacciones adversas de importancia es imprescindible la monitorización de sus niveles plasmáticos. La dosis diaria inicial de carbonato de litio suele ser 600 mg, 3 veces al día, para posteriormente bajar a la mitad, de forma que se alcance una concentración plasmática de 0,6-1 mEq/l. Por encima de 1 mEq/l suelen empezar a aparecer los efectos secundarios que más adelante se indican.

3. Reacciones adversas

Cuando los niveles plasmáticos de litio son superiores a 1 mEq/l, suelen presentarse trastornos intestinales y anorexia. Por encima de 1,5 mEq/l aparecen sacudidas musculares, hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones. Estos efectos adversos son más probables en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dieta sin sodio o sometidos a tratamiento con diuréticos que provoque una depleción de este ion. En estos casos, la eliminación urinaria del litio será menor o bien aumentará su reabsorción, con lo que el riesgo de intoxicación será mayor. El litio también puede alterar la función tiroidea y producir bocio. Reduce la acción de la vasopresina y pueden aparecer los síntomas de la diabetes insípida. Un aspecto muy debatido es su posible acción teratógena al administrarlo en los primeros meses del embarazo (v. cap. 7).

Los efectos secundarios suelen tratarse con diuréticos osmóticos. En ocasiones debe recurrirse incluso a la hemodiálisis.

4. Aplicaciones terapéuticas

El litio es el tratamiento de elección en la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Reduce significativamente la frecuencia de las crisis, tanto maníacas como depresivas, así como su gravedad. El efecto profiláctico es generalmente mejor frente a la recurrencia de las crisis maníacas que de las depresivas. También se utiliza en el tratamiento agudo de la manía, si bien el efecto tarda en instaurarse y además existe siempre un porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento. Recientemente se ha extendido el uso del litio asociado a antidepresivos en el tratamiento de la enfermedad unipolar.

VI. OTROS FÁRMACOS ANTIMANÍACOS

Los neurolépticos **haloperidol** y otros constituyen el tratamiento más usual de los ataques agudos de manía (v. cap. 31). En ocasiones se utilizan asociados al litio.

También se emplean los antiepilépticos **carbamazepina** y **valproato sódico** (v. cap. 29). La carbamazepina es un fármaco que, además de su utilización en crisis convulsivas y en la neuralgia del trigémino, representa una alternativa de interés para los pacientes maníacos y depresivos que no mejoran con litio. La eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de los episodios agudos de

manía es comparable a la de los neurolépticos, con la ventaja de que los efectos adversos suelen ser menores. Sin embargo, como profiláctico de las recurrencias de crisis maníacas, parece menos eficaz que el litio.

El valproato ha sido hasta ahora menos utilizado, pero también produce remisión de la sintomatología maníaca en los pacientes (más del 30 %) que no responden al litio o bien que presentan una intolerancia acusada. El efecto suele observarse a los 1-4 días de alcanzarse una concentración plasmática mínima de 50 μg/l.

Otros fármacos que se han estudiado para el tratamiento de la manía son: **clonazepam, oxcarbazepina, L-triptófano, verapamilo, propranolol** y **clonidina.**

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4.ª ed. Washington: APA Press, 1994.

Artigas F. Selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Pharmacology and therapeutic potential in the treatment of depressive disorders. *CNS Drugs* 1995; 4: 79-89.

Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A} antagonists. *Trends Neurosci* 1996; 19: 378-383.

Barden N, Reul JMHM, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 1995; 18: 6-11.

Burke MJ, Preskorn SH. Short term treatment of mood disorders with standard antidepressants. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

Calabrese JR, Bowden C, Woyshville N. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorders. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

Coppen AJ, Doogan DP. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(supl): 4-11.

Cusak B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994; 230: 94-102.

Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993; 28: 105-116.

Del Río J, Lasheras B. The role of different serotonin receptor subtypes in psychiatric syndromes. En: Palomo T, Archer T, eds. *Strategies for Studying Brain Disorders. I. Depressive, Anxiety and Drug Abuse Disorders.* Londres: Farrand Press, 1994.

Del Río J, Montero D, De Ceballos ML. Long-lasting changes after perinatal exposure to antidepressants. *Prog Brain Res* 1988; 73: 173-187.

Feinmann C. Pain relief by antidepressants: Possible modes of action. *Pain* 1985; 23: 1-8.

Goodnick PJ, Benitez A. New antidepressant agents: Recent pharmacological developments leading to improved efficacy. *Exp Opin Invest Drugs* 1995; 4: 935-943.

Johnson, FN. *Handbook of Lithium Therapy.* Baltimore: University Press, 1980.

Leonard BE. Biochemical strategies for the development of antidepressants. *CNS Drugs* 1994; 1: 285-304.

Mann JJ, Stanley M, McBride A, McEwen, BS. Increased serotonin-2 and β-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 954-959.

Martin JB. Molecular genetic studies in the neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 130-137.

Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA. α_2-Adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 471-490.

Montgomery SA. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress.* Nueva York: Raven Press, 1995.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365-2372.

Paykel ES, White SL. A European study of views on the use of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry* 1989; 155(supl 6): 9-17.

Pinder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants. *Med Res Rev* 1993; 13: 259-325.

Pope HG Jr., McElroy SL, Keck PE Jr., Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-68.

Popper C, ed. *Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents*. Washington: American Psychiatric Press, 1987.

Richelson E. Antidepressants and brain neurochemistry. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 127-136.

Rudorfer MV, Potter WZ. Antidepressants. A comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the «newer» versus the «older» drugs. *Drugs* 1989; 37: 713-738.

Stabl M, Biziére K, Schmid-Burgk W, Amrein R. Review of comparative clinical trials. Moclobemide vs tricyclic antidepressants and vs placebo in depressive states. *J Neural Transm Suppl* 1989; 28: 77-89.

Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 203-220.

Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 1984; 83: 1-16.

33

Farmacodependencias

J. Camí y *F. J. Ayesta*

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Las sustancias sobre las que versa este capítulo se caracterizan por presentar propiedades reforzadoras: son capaces de generar dependencia y ser objeto de abuso, conceptos cuyo significado se explica a continuación. Las sustancias reforzadoras constituyen un conjunto muy heterogéneo en el que se incluyen desde compuestos cuyo consumo forma parte de nuestros hábitos alimentarios, como el alcohol, hasta medicamentos comercializados por su interés terapéutico, como algunos tranquilizantes o analgésicos, sin dejar de lado productos sin interés médico reconocido y cuya manufactura y distribución puede ser legal, como la nicotina, o ilegal, como la dietilamida del ácido lisérgico o LSD.

1. Abuso de drogas y farmacodependencia

El término «droga» suele utilizarse para designar estas sustancias; este término es de carácter popular y, a pesar de su gran difusión y empleo, es un tanto ambiguo, ya que en su uso habitual tiene dos sentidos no equiparables: por una parte, droga es lo que *coloca* o emborracha, lo que lleva a modificar la percepción consciente; por otra parte, droga es lo que *engancha*, lo que vuelve adicto, dependiente, aquello de lo que no es fácil prescindir. Hay sustancias que «enganchan» y «colocan», como la heroína y la cocaína; hay otras que «colocan», pero que no «enganchan» (o apenas lo hacen), como algunos alucinógenos; por último, hay sustancias que «enganchan», pero que no «colocan», como la nicotina. Estas últimas sustancias encuentran una enorme resistencia ambiental y cultural en el momento de ser calificadas como *drogas*; en cualquier caso, está fuera de toda duda su potencial de generar dependencia.

La expresión «abuso de drogas» suele utilizarse también con dos significados, por lo menos. Por una parte, la Asociación Psiquiátrica Norteamericana en su manual DSM-IV define el abuso como un patrón de consumo de sustancias que no llega a reunir los criterios de dependencia y que se manifiesta por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de sustancias: sería un diagnóstico menos grave que el de dependencia. Por otra parte, «abuso de drogas» se utiliza también como juicio de valor para referirse a la ingestión de drogas en cantidades y circunstancias que se desvían de las pautas sociales o médicas de una determinada cultura. El término incluye desaprobación social y no es descriptivo de una forma particular de consumo. Existen diferencias transculturales en lo que se considera abuso de drogas. En nuestra cultura, por ejemplo, la intoxicación etílica moderada en reuniones lúdicas no tiene el mismo rechazo que en la cultura musulmana y lo mismo, pero a la inversa, ocurre con la embriaguez por el consumo de hachís. Que haya abuso de drogas no implica que se establezca o se haya establecido una conducta de dependencia.

También existe el concepto de «uso no médico»; se utiliza, sobre todo, cuando se aplica al «abuso de drogas» el primero de los sentidos referidos. Hace referencia al consumo ocasional o circunstancial de drogas con finalidades instrumentales de carácter no terapéutico. Al no existir un acuerdo unánime acerca de lo que es un consumo terapéutico, este término es objeto de muchas confusiones y controversias. Entre las pautas de uso no médico se incluyen desde el uso de medicamentos para indicaciones no reconocidas, como sería la preparación de un examen, hasta el consumo circunstancial de fármacos con fines de autoexperimentación, pasando por el consumo ritual de drogas en el marco de determinadas liturgias. Es un término que a menudo tiene connotaciones negativas. Por si se leen textos en inglés sobre este tema, conviene recordar que el término *drug* no es tan restrictivo como el castellano «droga»: además de hacer referencia a lo que suele entenderse por «drogas», sirve también para designar todo tipo de fármacos o medicamentos.

La *farmacodependencia*, *dependencia de drogas* o simplemente *dependencia* es un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos biológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia. Los efectos biológicos aislados no son suficientes para generar dependencia ya que en su establecimiento intervienen también las características de la persona y del entorno en que se realiza el consumo. Lo característico de toda dependencia es la existencia de una compulsión (sensación subjetiva relativamente objetivable) a seguir tomando la sustancia de forma periódica o continuada. A medida que se instaura la dependencia, el consumo pasa a ser regular y el individuo fracasa reiteradamente en el intento de cesar o reducir el consumo; la conducta de autoadministración prosigue a pesar de la aparición de efectos adversos

y de la disminución de los efectos placenteros, que la persona quizá perseguía experimentar en las primeras etapas.

La dependencia es un fenómeno que se presenta con enorme variabilidad interindividual: muchas personas son capaces de consumir sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que otras, en cambio, tras un período breve o largo de consumo se convierten en consumidores compulsivos de una o varias de ellas con una enorme dificultad para abandonar su consumo.

Asimismo, la intensidad de la necesidad o compulsión por consumir varía entre las diversas personas y también varía a lo largo de la historia personal de cada consumidor. Una dependencia no es un fenómeno de todo o nada, sino que es un síndrome que presenta diversos grados. Por ello, no siempre es fácil delimitar la frontera entre un consumo periódico, regular o frecuente y una dependencia.

La dependencia no es el único problema que pueden ocasionar las sustancias adictivas y, en ocasiones, ni siquiera es el más importante. Así, por ejemplo, en el caso del alcohol en nuestra sociedad, muchos de los problemas graves a los que da lugar —como accidentes de tráfico o prácticas sexuales de riesgo— se derivan del mero consumo y no se presentan exclusiva ni mayoritariamente en personas que han desarrollado un síndrome de dependencia alcohólica.

Las sustancias capaces de producir farmacodependencia son muy diversas y las características de las dependencias que originan también pueden serlo. Las distintas dependencias tienen muchas características en común, como son los circuitos neuronales y los mecanismos implicados; sin embargo, cada una de ellas presenta también características propias: las pautas de consumo pueden ser distintas, los síntomas de intoxicación y abstinencia también son diferentes; asimismo, las dependencias difieren en la reducción del círculo de intereses vitales y en la compatibilidad con el cumplimiento de las obligaciones habituales.

En España, el alcohol y el tabaco constituyen las sustancias adictivas que ocasionan mayores problemas sanitarios. La cafeína es consumida de forma regular por la mayoría de personas adultas si bien ello no se traduce en mayores consecuencias sanitarias. Le sigue en proporción el consumo no médico de fármacos hipnosedantes y después el de las sustancias ilegales. Entre éstas, el consumo de hachís y el de las denominadas «drogas de diseño» es el que prevalece, aunque no comporta los problemas sanitarios y sociales que se derivan del consumo, mucho más minoritario, de otras sustancias ilegales, como la heroína o la cocaína.

En algunas dependencias suele desarrollarse una adaptación biológica que se manifiesta con un síndrome de abstinencia o de retirada al cesar el consumo; este fenómeno es conocido con el equívoco nombre de *dependencia física* y no es condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de farmacodependencia. Así, hay sustancias no adictivas —como los β-bloqueantes, nitritos o corticoides— que producen un síndrome de retirada; del mismo modo, tal y como ocurre en algunos enfermos crónicos o quirúrgicos, o en recién nacidos de madres dependientes, puede existir un síndrome de abstinencia que no se acompaña de la conducta de búsqueda característica de toda dependencia. No obstante, la existencia de un síndrome de abstinencia puede ser un factor que refuerce la intensidad del proceso adictivo (v. I, 3).

Los términos adicción y habituación están «oficialmente» en desuso: *habituación* señalaba algo de menor gravedad (con menor desaprobación social) frente a la «incontestable» *adicción*. Hace varias décadas, los expertos de la OMS aconsejaron la sustitución de estos términos por el concepto único de *dependencia*, que haría referencia a un único comportamiento que se presentaría en distintos grados y con diversas fisonomías. A pesar de las recomendaciones oficiales, el término «adicción» (y «adicto») está tan arraigado que se utiliza de forma equivalente al de dependencia, aunque sus connotaciones suelen ser más negativas.

Abuso de sustancias que no producen dependencia. Además de los compuestos químicos que se tratan a continuación, existe un gran número de sustancias medicinales (hierbas, remedios populares y fármacos registrados) que, aunque no dan lugar a dependencia, pueden ser consumidas de manera regular y sistemática, y/o a grandes dosis. Los fármacos que más frecuentemente originan este tipo de consumo son laxantes, analgésicos menores (paracetamol o aspirina), antidepresivos, vitaminas, antiácidos, hormonas esteroideas y diuréticos. En ocasiones hubo una indicación terapéutica inicial y la facilidad de adquisición favoreció posteriormente el desarrollo de un consumo desproporcionado. El consumo persistente e injustificado de estas sustancias da lugar a gastos y a contactos con dispositivos asistenciales innecesarios, y frecuentemente ocasiona también lesiones somáticas. Incluso si existen complicaciones, a los intentos de disuadir o impedir el consumo de estas sustancias suele oponerse una gran resistencia. A pesar de la evidente predisposición a consumir las sustancias, en estos casos no se presentan síntomas de dependencia ni de abstinencia, como suele ocurrir con las sustancias psicotropas que se mencionan en este capítulo.

2. Circuitos cerebrales de recompensa

Puestos en las condiciones experimentales adecuadas, los animales tienden a administrarse las mismas sustancias que, con fines no médicos, nos administramos los seres humanos: opioides, cocaína, anfetaminas, «drogas sintéticas», nicotina, etanol, barbitúricos, disolventes orgánicos, cafeína, anestésicos, etc. Con algunas excepciones, cuando a los animales se les proporciona un acceso continuo a estas sustancias, sus patrones de autoadministración son extremadamente similares a los de las personas consumidoras. Esto sugiere que no es imprescindible la existencia de psicopatología previa para el consumo inicial o continuado de estas sustancias, presentando ellas mismas una notable capacidad de perpetuar su administración.

En la actualidad se piensa que, a lo largo de la escala evolutiva, el cerebro ha desarrollado una serie de mecanismos necesarios para la supervivencia del individuo o de la especie: son los *circuitos cerebrales de premio o de recompensa*. Estos circuitos refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed y la saciedad. Por razones aún no bien entendidas, la activación de estos circuitos produce una compulsión poderosa a mantener este estado de estimulación o de poderosa satisfacción. Con los reforzadores naturales, las propias conductas ejercen una influencia inhibidora protectora, existiendo un límite superior de autoaplicación. Probablemente, esto se debe a la adaptación de los mecanismos responsables de la transducción sensorial y de la propagación de impulsos

nerviosos. Así, por ejemplo, la sensación de plenitud gástrica limita el placer de comer o tras la consecución de un orgasmo existe un período de refractariedad.

Se supone que las sustancias adictivas actúan en estos sistemas de recompensa sustituyendo a los neurotransmisores naturales, produciendo así un estado de intensa satisfacción. Al activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento, los fármacos al parecer eluden los mecanismos protectores de la vía de entrada, pudiendo saturar los receptores o los sistemas de transducción en un grado difícilmente alcanzable por los reforzadores naturales. Dependiendo del tipo de sustancia utilizada, la intensidad de esta estimulación puede llegar a desplazar el interés por los placeres biológicos, ya que la estimulación provocada por éstos, o bien no alcanza ya el umbral de excitación, que puede estar elevado, o bien no puede ser transmitida por las vías habituales, que se encuentran adaptadas para contrarrestar la saturación. En realidad, podría decirse que no es que las sustancias sean adictivas (que lo son), sino que nosotros respondemos de esa manera a determinadas sustancias: nuestras estructuras cerebrales están hechas de tal modo que, al ser estimuladas, tendemos a reaccionar así.

Los efectos reforzadores, es decir, los responsables de la adictividad de gran parte de las sustancias adictivas están relacionados con sistemas dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral y se conectan con el núcleo *accumbens* y, directa o indirectamente, con la corteza límbica, el pálido ventral y la corteza prefrontal, constituyendo el haz prosencefálico medial (fig. 33-1). Ninguna clase de sustancias actúa exclusivamente en este sistema mesocórtico-límbico; diferentes grupos farmacológicos activan el sistema dopaminérgico por distintos mecanismos. Además, también se requiere el concurso de otros sistemas de neurotransmisión, como los GABAérgicos, serotonérgicos y opioides, cada uno de los cuales parece que desempeña un papel diferente en las acciones de cada sustancia. A pesar de conocerse algunos mediadores y circuitos neuronales implicados, los procesos de reforzamiento, su fisiología y regulación no se conocen aún con detalle.

En la base de toda farmacodependencia coinciden siempre tres constantes:

a) La existencia de un producto psicoactivo cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del SNC, si produce cambios perceptibles en el humor, en la cognición o en la conducta; no es necesario que altere la conciencia o que *coloque*. Si bien todas las sustancias adictivas son psicoactivas, lo contrario no es cierto; para actuar como reforzadores que motiven la conducta de búsqueda deben activar, además, los circuitos de recompensa.

b) La instauración de un condicionamiento de tipo operante en que el fármaco actúa como elemento reforzador: la conducta de autoadministración queda condicionada por sus consecuencias, es decir, sus efectos, tendiendo a perpetuarse. Con el tiempo, la conducta va volviéndose menos voluntaria, con lo que disminuye —o incluso desaparece— el control existente sobre ella.

c) La existencia de diversos estímulos que se presentan simultáneamente a la administración de la sus-

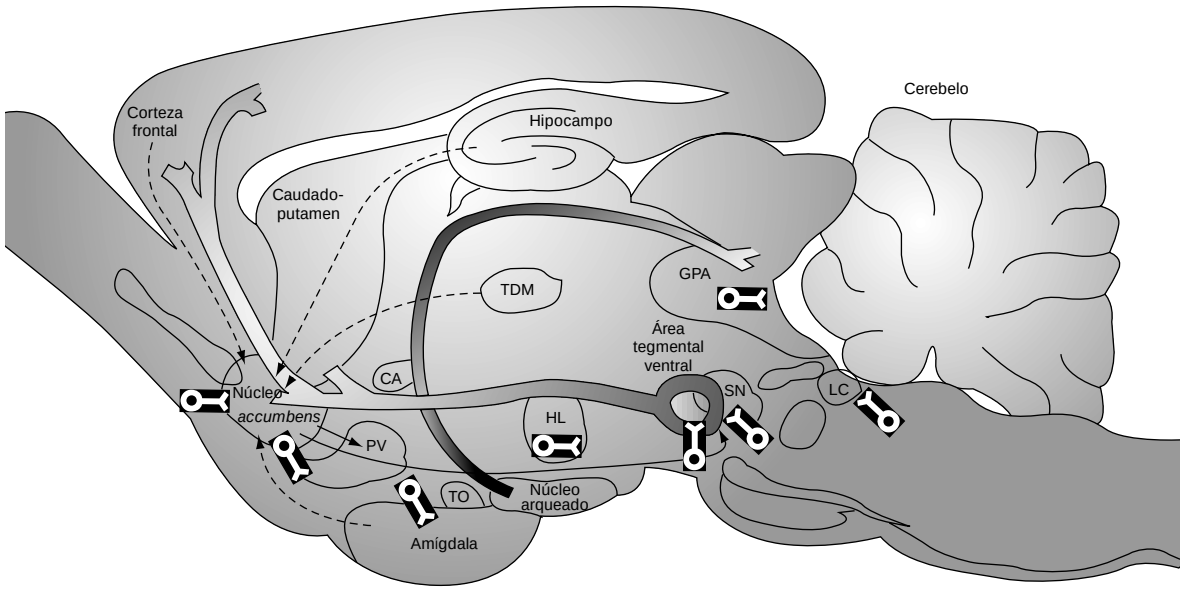


Fig. 33-1. Circuitos cerebrales de recompensa. El sistema dopaminérgico mesotelencefálico está representado en gris. Las líneas discontinuas indican aferencias límbicas que confluyen en el núcleo *accumbens* y modulan su actividad. Las eferencias importantes de este núcleo se señalan con líneas continuas. El sistema opioide endógeno está representado por las neuronas del sistema encefalinérgico de proyección corta (representadas sobre fondo negro), de localización muy variada, y un sistema endorfinérgico de proyección larga que va del núcleo arqueado a la sustancia gris periacueductal. En la figura no se encuentra representado el sistema GABA, el cual se encuentra profusamente disperso por estructuras corticales y subcorticales. (De Flórez, 1996.) CA: comisura anterior; GPA: sustancia gris periacueductal; HL: hipotálamo lateral; LC: *locus coeruleus*; PV: pálido ventral; SN: sustancia negra; TDM: tálamo dorsomedial; TO: tubérculo olfatorio.

tancia y que pueden quedar asociados a ella o a sus efectos. Estos estímulos pueden ser internos (sentimientos de tristeza o estrés) o externos (encontrarse con algunos amigos, un olor característico o una esquina concreta) y, de suyo, nada tienen que ver con las propiedades farmacológicas de la sustancia. Asociar estímulos internos con consumos reduce notablemente los mecanismos de adaptación o de confrontación con la realidad. Al quedar repetidamente asociados los efectos con las circunstancias y las condiciones de preparación y consumo, estos estímulos asociados desempeñan un importante papel en las recaídas. Por ello, en el tratamiento de una dependencia es importante conseguir la extinción de estas asociaciones.

Un claro ejemplo de esta asociación se observa con la nicotina: los estímulos ambientales, la conducta de fumar y el reforzamiento de la nicotina ocurren juntos muchas veces al día, quedando estos elementos fuertemente asociados. El *sabor*, olor y vista de un cigarrillo, o el de un anuncio, los estímulos generalmente presentes al fumar (amigos que fuman, una llamada de teléfono, una bebida alcohólica o una taza de café) y el ritual de obtener, manejar, encender y fumar el cigarrillo se vuelven estímulos que señalizan el fumar y que, por sí mismos, pueden ser altamente agradables para el fumador. De la misma manera, cuando se intenta dejar de fumar, la existencia de estos estímulos aumenta las probabilidades de recaída ya que señalan el fumar y, en algunas personas, precipitan deseos intensos y urgentes *(cravings)* por fumar.

El proceso de reforzamiento a veces es interpretado como un proceso de *incitación predominante*, situación por la que un estímulo ordinario o neutro (cualquiera de las circunstancias o sensaciones asociadas al consumo) pasa a ser un estímulo prominente o sobresaliente. Según esto, lo que llevaría al consumo compulsivo sería fundamentalmente la sensibilización que, ante determinados estímulos, el organismo ha desarrollado; más que por la búsqueda de efectos placenteros o euforizantes, la compulsividad estaría determinada por el *valor* adquirido de diversos estímulos (internos o externos) que, al producirse, tenderían a desencadenar las reacciones que conducen a la consumación de la conducta incentivada.

3. Potencial de reforzamiento

En los modelos experimentales se ha observado que el hecho de que un animal concreto se autoadministre una sustancia o no depende, además de la sustancia en sí, de diversos factores entre los que se encuentran la vía de administración, la dosis, la cantidad de esfuerzo que se requiere para obtener una dosis, la relación temporal entre este esfuerzo y el efecto, la presencia de otros compuestos y la historia previa de exposición del animal a aquélla o a otras sustancias adictivas; es decir, la adictividad de una sustancia varía según múltiples circunstancias.

Al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, una sustancia sea autoadministrada se le denomina *potencial de reforzamiento*. No es una propiedad absoluta de la sustancia: refleja el exceso de características reforzadoras frente al de aversivas existente en un individuo concreto y en una situación determinada. Así, una sustancia puede tener mayor poder reforzador en una persona con un problema de depresión o de ansiedad, que puede ser subclínico o no estar diagnosticado; de la misma manera, una sustancia puede ser más reforzadora al ser consumida con un grupo de amigos o, por el contrario, al ser consumida en soledad.

Los términos potencial de reforzamiento, potencial de abuso o adictividad son prácticamente equivalentes. Hay poderosos reforzadores, como es el caso de la cocaína, por los que un individuo, en una gran variedad de circunstancias, realiza grandes esfuerzos para intentar administrárselos. Por el contrario, existen reforzadores débiles, como la cafeína, que sólo son autoadministrados en determinados casos y siempre que ello no requiera un gran esfuerzo.

Las sustancias con un alto poder reforzador son muy adictivas. En el lenguaje habitual, «ser muy adictivo» tiene un doble significado. Por una parte, una sustancia es muy adictiva si muchas personas que entran en contacto con ella quedan enganchadas; por otra parte, se dice que una sustancia es muy adictiva si quienes se convierten en dependientes de ella, sean muchos o pocos, quedan muy enganchados. Las sustancias con alto poder reforzador, como la nicotina, la cocaína o la heroína, son muy adictivas en ambos sentidos; en cambio, otras sustancias, como el etanol, la *Cannabis* o el éxtasis son poco adictivas en el primer sentido, pero lo son en el segundo. Así, por ejemplo, la mayor parte de las personas pueden consumir bebidas alcohólicas con mayor o menor regularidad, más o menos intensamente, incluso emborrachándose en ocasiones, sin convertirse en dependientes del alcohol; sin embargo, para quien es alcohólico es difícil eliminar o reducir su consumo: es inútil —y absurdo— decirle que el alcohol es poco adictivo.

Conceptualmente, suele distinguirse entre reforzamiento positivo y negativo: el positivo ocasiona placer o euforia en un estado de ánimo normal; el negativo alivia una situación de malestar, estrés o disforia, devolviendo —o acercando— al individuo a un estado de ánimo normal. Un tipo especialmente importante de reforzamiento negativo es el alivio de la sintomatología de abstinencia. Ambos tipos de reforzamiento, que en la práctica no siempre son fáciles de diferenciar, contribuyen a la génesis y al mantenimiento de una dependencia; el papel de cada uno es variable según el tipo de dependencia y las circunstancias personales del consumidor.

El potencial de reforzamiento de una sustancia depende fundamentalmente de sus propiedades farmacodinámicas: de los receptores que activa, de los circuitos neuroquímicos con los que interactúa y, en definitiva, de los efectos que produce. Los miembros de las diversas familias de fármacos comparten cualitativamente sus propiedades reforzadoras; así, por ejemplo, todos los agonistas opioides μ o todos los barbitúricos pueden llegar a producir dependencia. No obstante, el potencial de reforzamiento de una sustancia también depende —y de forma muy importante— de sus características farmacocinéticas. Cuanto más rápidamente se produzcan los efectos, tanto mayor será el poder reforzador de una sustancia. Por ello, los compuestos muy liposolubles, como la heroína o la nicotina, tienen mayor potencial de abuso. De manera similar, el potencial de reforzamiento es mayor cuando la sustancia se administra por aquellas vías que permiten un rápido inicio de los efectos, como la pulmonar (7-8 seg) y la intravenosa (12-15 seg). La vía oral, por su lentitud de absorción y por fenómenos de primer paso, tiene menor potencial de reforzamiento.

La manera en que el organismo responde frente a los efectos de una sustancia condiciona o influye en las acciones reforzadoras de ésta. En este apartado se incluyen dos fenómenos farmacológicos: el desarrollo de *tolerancia* y la aparición de un *síndrome de abstinencia* al cesar o disminuir el consumo. La presencia de estos dos fenómenos no se considera imprescindible para la existencia de farmacodependencia.

El establecimiento de dependencia suele comportar un estado de adaptación psicofisiológica del organismo que da lugar a la aparición de una sintomatología adversa cuando se reduce o cesa el consumo de la sustancia. Esta reacción adversa es el *síndrome de abstinencia* y, generalmente, consiste en la aparición de unos signos o síntomas de carácter opuesto o rebote a las acciones farmacológicas de la sustancia; por ello, los signos y los síntomas de la abstinencia varían según qué sustancia se haya consumido. Hay grupos de sustancias cuya sintomatología abstinencial presenta muchas semejanzas y en los que la administración de una elimina el síndrome de abstinencia de otra, fenómeno que se conoce como *dependencia cruzada*; es lo que ocurre entre barbitúricos, benzodiazepinas y alcohol. Independientemente de las características de la sintomatología, la intensidad y el curso temporal del síndrome de abstinencia dependen de otras variables, como la frecuencia, cantidad y antigüedad en el consumo, así como de las propiedades farmacocinéticas de la sustancia. Así, un compuesto que desaparece del cerebro o que se excreta del organismo rápidamente, dará lugar a una abstinencia de rápida aparición, gran intensidad y duración breve, caso típico de la nicotina o de la heroína. En cambio, una sustancia con tendencia a la acumulación ocasionará un síndrome de abstinencia de menor intensidad, de aparición más lenta, pero también de más larga duración; éste sería el caso de la metadona o del diazepam. La abstinencia más florida y de aparición más rápida es aquella provocada por la administración de antagonistas farmacológicos específicos; es lo que ocurre cuando a un dependiente de opioides se le administra naloxona.

Se entiende por *tolerancia* la disminución progresiva de los efectos de una sustancia a medida que se consume de forma reiterada o, en otras palabras, la necesidad de ir aumentando progresivamente la dosis con el fin de alcanzar los efectos iniciales. La tolerancia es una manifestación de la capacidad de adaptación del organismo a la existencia continuada de un compuesto extraño. No se produce tolerancia a todas las sustancias por igual ni tan siquiera a todos los efectos de una misma sustancia; así, por ejemplo, aunque los consumidores de heroína pierden con cierta rapidez los efectos euforizantes y placenteros que experimentan durante los primeros meses, no se desarrolla tolerancia con la misma celeridad a otros efectos, como la miosis o el estreñimiento. Además, hay grupos farmacológicos que presentan *tolerancia cruzada* entre sí; es lo que ocurre cuando para conseguir los mismos efectos que en los abstemios, en los alcohólicos se necesitan dosis mayores de tranquilizantes. Otra particularidad especialmente relevante del desarrollo de tolerancia es su reversibilidad, es decir, cuando se abandona el consumo, se recupera gradualmente la sensibilidad inicial.

4. Factores de riesgo de las farmacodependencias

Una farmacodependencia es un trastorno pluricausal: en su génesis y mantenimiento intervienen numerosas variables. Éstas no son propiamente catalogables como etiológicas o causales, por lo que es preferible hablar de factores de riesgo, que son aquellas características personales o circunstancias ambientales que se asocian con una frecuencia mayor de lo normal con el desarrollo y el mantenimiento de una dependencia. Son muchos los factores que condicionan quién experimentará con una determinada sustancia, quién continuará con un uso esporádico o quién progresará a formas de consumo más intensivas o compulsivas.

Experimentar con una sustancia con propiedades reforzadoras es ya por sí mismo un factor de riesgo. En líneas generales, la experimentación depende de la aceptación social, de la disponibilidad, de la actitud y consumo de la familia y del grupo de amigos, de la percepción de riesgos asociados al hecho de probar, de la tendencia del individuo a buscar nuevas sensaciones y de su actitud frente a las normas sociales.

Entre los factores de riesgo más críticos para el desarrollo de dependencia de una sustancia se encuentran el consumo de la propia sustancia adictiva en la familia y la edad del primer consumo. Otros factores de riesgo importantes son la existencia de una familia disfuncional (aquella en que, por ejemplo, existe muy poca comunicación, gran autoritarismo o abuso físico o sexual), el consumo en el grupo de amigos y el aprendizaje previo con sustancias toleradas socialmente.

La vulnerabilidad a una dependencia también está relacionada con algunas características del individuo, como la edad, el sexo y la existencia de alteraciones psicológicas. La adolescencia es una edad de riesgo para muchas dependencias; se piensa que esto se debe a la propia inestabilidad emocional de esta etapa vital y a la influencia que puede ejercer el grupo de amigos, sobre todo en personas con problemas de autoestima, frecuentes también en esta etapa. Todas las dependencias de sustancias ilegales son más frecuentes en varones.

Existe una asociación estadística entre enfermedad psiquiátrica y farmacodependencias: cualquier dependencia es más frecuente en personas con problemas psiquiátricos; a la par, diversos trastornos psiquiátricos son más frecuentes en personas dependientes. En ocasiones, la dependencia puede ser consecuencia de un intento de aliviar una determinada sintomatología previa; más frecuentemente, la enfermedad psiquiátrica es consecuencia del consumo regular de la sustancia adictiva; en otros casos, es difícil establecer una relación causal entre ambos procesos.

En algunos casos se ha identificado la existencia de factores hereditarios. De hecho, no parece lógico asumir que el poder reforzador de una sustancia deba ser el mismo en todas las personas: al igual que varía según las circunstancias personales (ansiedad, estrés, aburrimiento, etc.), puede variar según las características personales. La existencia de factores hereditarios no implica que una dependencia sea un trastorno hereditario; este hecho se interpreta en el sentido de que diversos rasgos heredables, como la impulsividad, predisposición a la depresión, rapidez de metabolismo hepático, etc., son, o pueden ser, factores de riesgo —o de protección— frente a una determinada dependencia. La identificación de factores predisponentes hereditarios (a los que se les suele atribuir el 30 % de la influencia) no implica ausencia de riesgo en personas aparentemente menos vulnerables: en última instancia, las propiedades de la sustancia y diversos factores socioculturales constituyen el factor predominante en el establecimiento de la conducta de farmacodependencia.

Aunque una dependencia es un trastorno con un claro componente biológico, sobre todo una vez que está establecida, esto no implica que la influencia de los factores no biológicos o no farmacológicos sea pequeña o desdeñable. Así, por ejemplo, el hecho de que en el pasado las mujeres fumaran menos se debe indiscutiblemente a condicionamientos socioculturales.

5. Tratamiento: objetivos generales

Una dependencia es un trastorno conductual crónico. Para su tratamiento se requiere modificar la conducta; más que controlar el consumo directamente, se requiere dotar a la persona de una capacidad de control suficiente sobre las situaciones y las decisiones que, consciente o automáticamente, le conducen al consumo. Este proceso no se consigue en días ni en semanas; requiere mucho tiempo, incluso años. En el proceso de tratamiento es normal que haya recaídas. Se denomina recaída —*relapse*— a la vuelta al grado de consumo previo; por contraposición, caída —*slip*— indica un consumo esporádico en una persona por lo demás abstinente. Aunque hay quien abandona al primer intento, lo más frecuente es que la abstinencia se alcance tras varios intentos frustrados. Por ello, la recaída no debe ser vista como un fracaso del proceso terapéutico, sino como una etapa en el proceso de abandono de una sustancia.

Para abandonar una dependencia, la primera premisa es que la persona dependiente considere necesario dejar de serlo. Es prácticamente imposible recuperar a un dependiente en contra de su voluntad. Dado que en algunas dependencias la capacidad volitiva y de decisión están sensiblemente disminuidas, no parece lógico exigir al comienzo del tratamiento una gran motivación.

Ante una solicitud de tratamiento se realiza una valoración de la problemática personal, familiar y social. Tras ello, de acuerdo con el paciente, se establece un plan terapéutico individualizado. El objetivo ideal de este plan sería la abstinencia completa; sin embargo, algunos pacientes pueden encontrar este objetivo inasequible a corto plazo; por ello, puede ser conveniente plantearlo como objetivo a largo plazo, pudiéndose plantear entre tanto una terapéutica de mantenimiento. De manera similar, la amenaza de enfermedades mortales en personas no dispuestas a asumir programas libres de drogas o de mantenimiento puede hacer conveniente ofrecerles programas de menor exigencia, como los de reducción de riesgos (p. ej., distribución o intercambio de jeringuillas), con el fin de que, cuando quieran o estén en condiciones de dejar de consumir, mantengan unas expectativas de vida razonables.

Todo abandono de una dependencia implica un cambio comportamental, por lo que en la base del tratamiento es necesario algún tipo de psicoterapia o terapia conductual. Además, la psicoterapia suele ser ineficaz para manejar las complicaciones fisiológicas derivadas de la sustancia de la que se es dependiente, objetivo que se logra más adecuadamente con el empleo de diversos fármacos.

En general, los objetivos de la psicoterapia pueden resumirse en ayudar a los pacientes a: *a)* darse cuenta de los estímulos o conductas que mantienen su consumo; *b)* adquirir estrategias que les permitan dejar de consumir, y *c)* aprender nuevas competencias conductuales que les permitan enfrentarse a los problemas futuros, evitando así las recaídas. Hay quien consigue esto por sí mismo, sin ayuda externa; otros lo consiguen con el apoyo, informal o no, de algún grupo; los mejores resultados se consiguen con la ayuda de profesionales, en colaboración o no con grupos de autoayuda.

Con las sustancias que producen un síndrome de abstinencia grave o molesto, el primer paso del tratamiento suele ser la realización de una desintoxicación. Se denomina *desintoxicación* al proceso por el que se consigue que el paciente deje de consumir la sustancia objeto de su dependencia y permanezca sin experimentar un sustancial síndrome de abstinencia. Éste es solamente un primer paso y su importancia, aunque no despreciable, es relativa para el tratamiento de una adicción.

La población general, e incluso algunos medios profesionales, concede una gran importancia al tratamiento del *mono*, el síndrome de abstinencia; existe la tendencia a considerar que el problema de la dependencia está prácticamente solventado una vez pasado el síndrome de abstinencia. Esto es erróneo: un período prolongado de abstinencia no implica que se haya dejado de ser dependiente; los deseos intensos de consumir, aunque van disminuyendo, pueden persistir meses o años, y a lo largo de este tiempo un nuevo consumo puede dar lugar a una nueva recaída. Es frecuente encontrar a personas que, para celebrar que llevaban un año sin fumar, y probablemente para demostrarse que ya estaban desenganchados del tabaco, fuman un cigarrillo y se encuentran al día siguiente habiendo recaído y consumiendo de nuevo una cajetilla diaria.

En el tratamiento de una dependencia, el proceso más importante es el de la *deshabituación*, que es largo y complejo; en él se pretende que el paciente efectúe un aprendizaje de estrategias que le permitan enfrentarse, con probabilidad de éxito, a los factores internos y externos que normalmente tenderían a precipitar un nuevo consumo. Con las sustancias más marginalizadas, este proceso puede realizarse mediante un alejamiento temporal del medio (comunidades terapéuticas, granjas, etc.); en cualquier caso, la eficacia del tratamiento ha de medirse o comprobarse tras la vuelta de la persona dependiente a

su medio, sea éste aquel del cual provenía originalmente o uno nuevo.

Dependiendo de las circunstancias, los procesos de desintoxicación y de deshabituación se realizan simultánea o consecutivamente. Con las personas dependientes de las sustancias más marginalizadas, a menudo será preciso realizar también una labor de reinserción social, es decir, una progresiva integración del individuo en el medio familiar y social que sea factible, reestructurando su conducta hasta hacerla compatible con una forma de vida responsable y autónoma, sin dependencia de la droga.

El tratamiento de una dependencia se acompaña con una mejora de la salud, así como —según la sustancia consumida— de la situación mental, social y laboral. La mejor manera de prevenir las complicaciones clínicas derivadas de la patología adictiva es tratarla. Esto, aunque es obvio, suele omitirse. Por ejemplo, a la mayoría de los alcohólicos que ingresan en un centro sanitario para ser tratados de alguna complicación derivada de su alcoholismo no se les ofrece la posibilidad de tratar su alcoholismo ni se les aconseja que lo hagan; muchas veces ni siquiera se les aconseja reducir el consumo.

6. Clasificación

Las sustancias reforzadoras pueden clasificarse según muy diversos puntos de vista: farmacológico, comportamental, clínico, social, epidemiológico o legal, entre otras posibilidades. Toda clasificación tiene sus ventajas e inconvenientes. En el presente capítulo se ha utilizado un criterio farmacológico que tiene en cuenta fundamentalmente su mecanismo de acción y sus efectos biológicos predominantes. En este sentido se ha distinguido entre depresores, psicoestimulantes, alucinógenos, dejando aparte la nicotina.

II. DEPRESORES

El término «depresores del sistema nervioso central» suele aplicarse habitualmente al etanol y a los diversos hipnóticos-sedantes, es decir, a aquellas sustancias que actúan fundamentalmente potenciando la acción del GABA, que es el neurotransmisor inhibidor central más relevante. En el presente epígrafe se engloba bajo este término aquellos compuestos con propiedades reforzadoras que, entre sus efectos farmacológicos prominentes, destaca la reducción de la actividad funcional cerebral.

1. Opioides

1.1. Importancia y características de su consumo

El **opio** es una resina que se obtiene de los frutos de la adormidera *(Papaver somniferum);* la **morfina,** principal responsable de sus efectos, fue aislada por Sertürner en 1806. La utilización de la morfina inyectable se generalizó en la guerra de secesión norteamericana y en la guerra franco-prusiana de finales de siglo, observándose las primeras

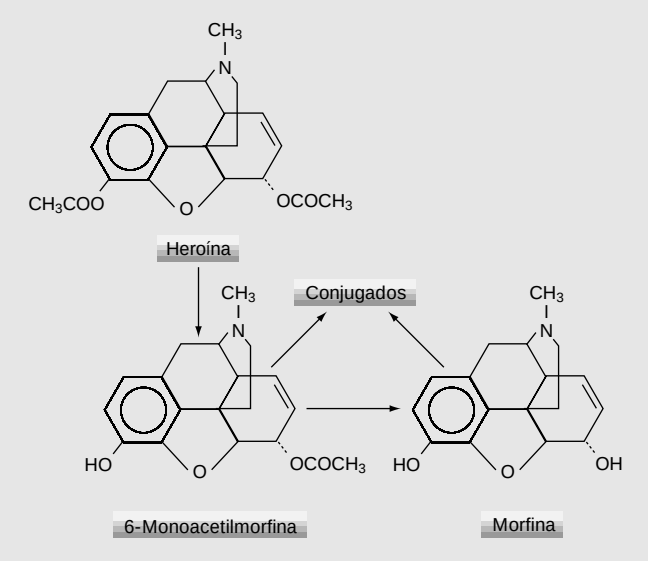


Fig. 33-2. Estructura química de la heroína (diacetilmorfina) y su metabolismo en los seres humanos. La heroína se transforma en 6-monoacetilmorfina y ésta, a su vez, en morfina. Los principales metabolitos en orina son la propia morfina y sus conjugados, sobre todo glucurónidos.

epidemias de consumo problemático (fue denominada «la enfermedad del soldado»). Aunque anteriormente había existido disponibilidad de opio y morfina, no se habían observado las actuales pautas de consumo compulsivo. La **heroína** (diamorfina o diacetilmorfina) fue desarrollada a partir de la morfina y comercializada en 1898 por Bayer. Al principio fue apreciada por su aparente capacidad de *curar* la adicción a la morfina; poco después se reconoció su adictividad y cesó su prescripción, aunque se continúa utilizando como medicamento en algunos países, como el Reino Unido.

Todos los agonistas opioides μ (v. cap. 25) presentan propiedades reforzadoras. Por su gran liposolubilidad, éstas son mucho mayores en el caso de la heroína, que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y una vez en el cerebro es desacetilada en morfina, que es la forma activa (fig. 33-2). No obstante, cuando la morfina y la heroína son administradas por vía subcutánea ni siquiera los individuos experimentados son capaces de distinguirlas.

La mayoría de los heroinómanos son politoxicómanos: consumen regularmente benzodiazepinas, más o menos regularmente *Cannabis* y, en ocasiones, cocaína. Los heroinómanos utilizan habitualmente la vía intravenosa, aunque actualmente está cambiando la forma de consumo: disminuye su uso parenteral y se mantiene o aumenta su uso por vía nasal (esnifada) o fumada *(chinos).*

A finales de los setenta se produjo en España una epidemia de consumo de heroína que afectó a un segmento de la población característicamente joven y que en la actualidad —fundamentalmente por los estragos causados por el SIDA— está en declive. Se ha estimado que a principios de los noventa existían unos 100.000 heroinómanos, en su mayor parte varones de 20 a 30 años. La actual tendencia al cambio en la vía de administración se debe en parte a la difusión del SIDA y en parte a que en algunos lugares ha disminuido el suministro de heroína

blanca, aumentando el de heroína marrón. Es posible que se asista a nuevas epidemias, ya que el precio de la heroína puede descender ya que la oferta internacional sigue en aumento.

1.2. Efectos subjetivos y desarrollo de dependencia

A menudo, las primeras experiencias con opioides pueden ser más bien desagradables, predominando las náuseas y los vómitos. Aun así, en parte por la presión del grupo, algunos experimentan de nuevo, predominando entonces, por rápido desarrollo de tolerancia a la acción emética, la sensación eufórica. La reiteración puede conducir rápidamente a un consumo compulsivo. A diferencia de otras sustancias, la heroína rara vez cuenta con consumidores esporádicos o sociales.

La inyección intravenosa de heroína u otro opioide produce una breve sensación placentera, descrita como similar a un orgasmo, que es seguida de un período más o menos prolongado de euforia. Con la administración repetida se crea tolerancia a estos efectos, lo que obliga a aumentar la dosis para alcanzar los mismos efectos iniciales. Con el tiempo, los períodos entre las sucesivas administraciones cursan con una sintomatología de abstinencia cada vez más intensa, por lo que la conducta de autoadministración se dirige también a paliar el malestar de la privación.

Además de los efectos eufóricos, se observa lenguaje farfullante, deterioro de la memoria y gran disminución de la atención al entorno. Los signos más característicos de la intoxicación grave son la miosis (midriasis si hay anoxia), la depresión respiratoria y la somnolencia o el coma.

La tolerancia a los efectos opioides no se desarrolla de manera uniforme: es rápida para la acción emética y la euforia; apenas existe para el estreñimiento y algunos efectos hormonales, como la pérdida de libido en el varón y la amenorrea en la mujer. Aunque la dosis letal está muy elevada en individuos tolerantes, algunos factores ambientales pueden disminuir el grado de tolerancia. Ésta se reduce al disminuir o cesar el consumo de opioides, por lo que es frecuente observar accidentes por sobredosificación tras un período de abstinencia voluntaria o forzosa.

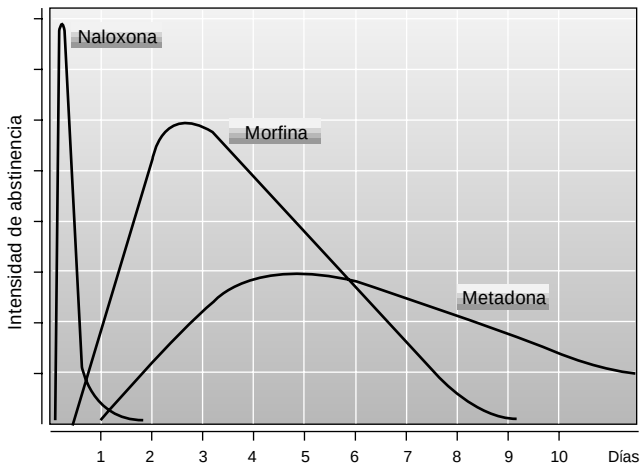


Fig. 33-3. Variaciones en el curso temporal de la abstinencia espontánea según la semivida de diferentes agonistas μ (morfina frente a metadona). Se muestra también la simulación del curso de la abstinencia precipitada por un antagonista como la naloxona.

La mayor parte de las complicaciones del consumo crónico de opioides derivan de la utilización de la vía parenteral. Las principales complicaciones de esta vía son el riesgo de sobredosis opioide, que es potencialmente mortal a causa del paro respiratorio, edema agudo de pulmón y coma, y los procesos infecciosos derivados de las malas condiciones higiénicas en las que se realiza la inyección: hepatitis, endocarditis, abscesos, sepsis y sida. Esta última enfermedad es responsable de gran mortalidad entre los usuarios de la vía parenteral. La prevalencia de seropositividad frente al VIH en heroinómanos es excepcionalmente alta en España (60-70 %). El consumo crónico de heroína puede ocasionar, además, alteraciones de las funciones cognitivas y de la personalidad, así como sintomatología psiquiátrica asociada, en particular ansiedad y depresión.

1.3. Sintomatología y tratamiento del síndrome de abstinencia

Tras cesar o disminuir el consumo de opioides comienza a aparecer la sintomatología de abstinencia, cuya fase más aguda (el «mono») dura unas 2-3 semanas. Sus signos y síntomas en parte son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de una hiperactividad noradrenérgica central, especialmente de neuronas situadas en el *locus coeruleus*. Los primeros síntomas que se perciben son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares. Existe un deseo intenso y urgente *(craving)* de consumir opioides. También se observa disforia, náuseas o vómitos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudoración, diarrea, bostezos e insomnio, piloerección y fiebre. El cuadro se asemeja a un fuerte resfriado con insomnio y depresión. Aunque no representa un riesgo vital, en casos graves se presentan alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas. Dependiendo de la semivida del agonista empleado, existen diferencias en el curso temporal del síndrome de abstinencia (fig. 33-3): con la heroína y la morfina, los síntomas aparecen unas 8 horas después de la última dosis, alcanzan su máximo a las 36-72 horas y ceden poco a poco en 5-10 días; con la metadona, la máxima intensidad tarda en alcanzarse algunos días y puede durar varias semanas, no siendo la sintomatología tan intensa o florida. La administración de antagonistas opioides provoca un síndrome mucho más intenso y de aparición más rápida (síndrome de abstinencia precipitado). La administración de un agonista opioide en cualquier fase del síndrome revierte inmediatamente toda la sinto-

matología.

Una vez transcurrido el síndrome de abstinencia, existe una etapa (denominada de abstinencia retardada), que dura varios meses y en la que suele haber deseos intensos de consumir, ansiedad, insomnio, intolerancia al estrés y sentimientos de baja autoestima. La administración de un agonista también suele revertir estos síntomas. Ésta es una etapa de gran vulnerabilidad a la recaída.

El recién nacido de madre heroinómana presenta un síndrome de abstinencia que aparece el primer día de vida o pocos días después si la madre toma metadona. Cursa con llanto incoercible y muy agudo, succión inoperante, temblores, hiperreflexia, estornudos y diarrea e hiperpnea con sus consecuencias metabólicas. Se trata con tintura de opio (paregórico), reduciendo paulatinamente la dosis.

El tratamiento de la sintomatología del síndrome de abstinencia se denomina desintoxicación; frecuentemente es una etapa previa o la primera fase del tratamiento de la dependencia opioide, aunque en ocasiones —como en los programas de mantenimiento con agonistas— se realiza en una fase muy tardía del tratamiento de la dependencia. Hay gran cantidad de pautas de desintoxicación que no difieren notablemente en su eficacia. Suelen utilizarse habitualmente agonistas opioides μ de semivida larga, como la metadona y el dextropropoxifeno, u otros opioides como el agonista-antagonista buprenorfina. En general, se sustituye la cantidad de heroína que el paciente toma en 24 horas por la dosis equivalente del opioide que se piensa utilizar y se va reduciendo gradualmente la dosis diaria. La reducción diaria es variable: puede oscilar entre el 10 y el 75 %, pero lo más frecuente es entre el 25 y el 50 %. En personas en mantenimiento con metadona la desintoxicación debe ser más lenta.

Como parte de la sintomatología abstinencial se debe a una hiperactividad noradrenérgica central, se puede utilizar la clonidina o algún otro análogo, como la lofexidina. Su empleo permite reducir el período de desintoxicación a unos pocos días, aunque puede comportar la aparición de efectos secundarios característicos, como hipotensión ortostática, bradicardia, sequedad de boca y sedación. Como regla general, 10 mg de metadona equivalen a 0,3 mg de clonidina.

Aunque las benzodiazepinas pueden paliar síntomas importantes de la abstinencia, como son la tensión muscular, el insomnio y la ansiedad y, de hecho, los heroinómanos las consumen en grandes cantidades, las benzodiazepinas no son superiores a los fármacos antes citados para el tratamiento de la desintoxicación.

Últimamente se están introduciendo en España pautas de desintoxicación «ultrarrápidas», que en ocasiones se presentan engañosamente como «curaciones en un día de la adicción». Consisten básicamente en la inducción de abstinencia aguda mediante dosis elevadas de naloxona y posterior transferencia a una pauta de mantenimiento con naltrexona. La administración aguda de los antagonistas opioides en individuos dependientes debe realizarse necesariamente bajo anestesia con midazolam y requiere la administración concomitante de antieméticos. A veces, la pauta se combina con agonistas adrenérgicos. La eficacia de estas pautas de desintoxicación parece satisfactoria, pero el procedimiento conlleva riesgos y requiere la tecnología propia de una unidad de cuidados intensivos. No existen datos acerca de su eficacia a largo plazo, es decir, de su utilidad en el tratamiento de la dependencia.

1.4. Tratamiento de la dependencia de opioides

El tratamiento de la dependencia de opioides es complejo, por su duración y por el apoyo multidisciplinario que requiere. En algunos programas, como los programas libres de drogas o los de mantenimiento con naltrexona, se suele distinguir entre desintoxicación, deshabituación y reinserción. En otros programas, no es tan fácil delimitar las fases.

Una vez que la persona dependiente ha pasado el síndrome de abstinencia, espontáneamente o con medicación, se inicia la deshabituación, etapa larga que se dirige a mantener una abstinencia lo más prolongada posible y a dotar a la persona de los recursos que le permitan evitar las recaídas (v. I, 5). En esta fase, una elevada proporción de pacientes padece crisis de ansiedad u otra sintomatología psiquiátrica asociada, por lo que es frecuente que, por prescripción facultativa, continúen tomando hipnótico-sedantes durante períodos más o menos prolongados. Es una etapa en que el apoyo psicoterapéutico y la ayuda para la obtención de vías de reinserción social se consideran imprescindibles.

En determinadas personas pueden ser muy útiles los programas de mantenimiento con el antagonista opioide naltrexona. Una dosis oral diaria de 50 mg (o de 150 mg cada 2-3 días) antagoniza continuadamente los efectos euforizantes y reforzadores de la heroína. Estos programas pueden durar 6 meses o más y para evitar la precipitación de un síndrome de abstinencia requieren una fase previa de desintoxicación. En esta fase es preferible la utilización de clonidina, ya que reduce el tiempo necesario entre el abandono de la heroína o la metadona y el inicio de la administración de naltrexona.

Muchos heroinómanos son candidatos a programas de mantenimiento con agonistas, que son los programas con que se consiguen los mejores resultados, si lo que se analiza es la interrupción o reducción del consumo de heroína o las tasas de retención de los programas. En general, los programas de mantenimiento con agonistas son medios para conseguir la abstinencia a corto o medio plazo. No obstante, hay personas que, por su deterioro personal o el de su entorno, pueden necesitar años de rehabilitación, lo que las hace candidatas a períodos de mantenimiento indefinidos.

Estos programas no requieren desintoxicación previa y están indicados especialmente en personas que han sufrido recaídas, en embarazadas y en personas con enfermedad orgánica. En ellos se emplean agonistas opioides μ de larga semivida, que se administran por vía oral; el más utilizado es la metadona. La metadona produce una estabilización, disminuye los deseos de consumir,

disminuye los efectos de la inyección de heroína ya que existe tolerancia cruzada, permite el restablecimiento de los ritmos neuroendocrinos, así como el desarrollo de una actividad escolar, laboral o social normal. Así, por ejemplo, la conducción de vehículos no está sustancialmente alterada en una persona en mantenimiento con metadona. La amplia extensión de los programas de mantenimiento con metadona en España al parecer es responsable también de la disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas por vía parenteral. No obstante, los individuos en mantenimiento con metadona consumen con frecuencia otras sustancias, como alcohol, benzodiazepinas y, menos habitualmente, cocaína.

Un derivado de la metadona, el LAAM o *l*-α-acetilmetadol, ha sufrido recientemente un renacimiento comercial. Se caracteriza por una semivida más prolongada, lo que permite su administración cada 2-3 días. Esta potencial ventaja frente a la administración diaria de metadona puede verse contrarrestada por la posibilidad de que las propiedades de ambos no sean absolutamente comparables; de hecho, las personas acostumbradas a la metadona la prefieren al LAAM. Aunque éste es un medicamento que de momento no se ha estudiado adecuadamente, es una posible alternativa a la metadona. También están en estudio programas de mantenimiento con buprenorfina.

2. Etanol (alcohol etílico)

2.1. Consideraciones generales y características de su consumo

El etanol es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo industrializado. A dosis moderadas es un ansiolítico socialmente aceptado; dosis excesivas producen distintos grados de embriaguez en la que predominan las alteraciones del rendimiento psicomotor. Aunque su mortalidad es menor que la del tabaco, pro-

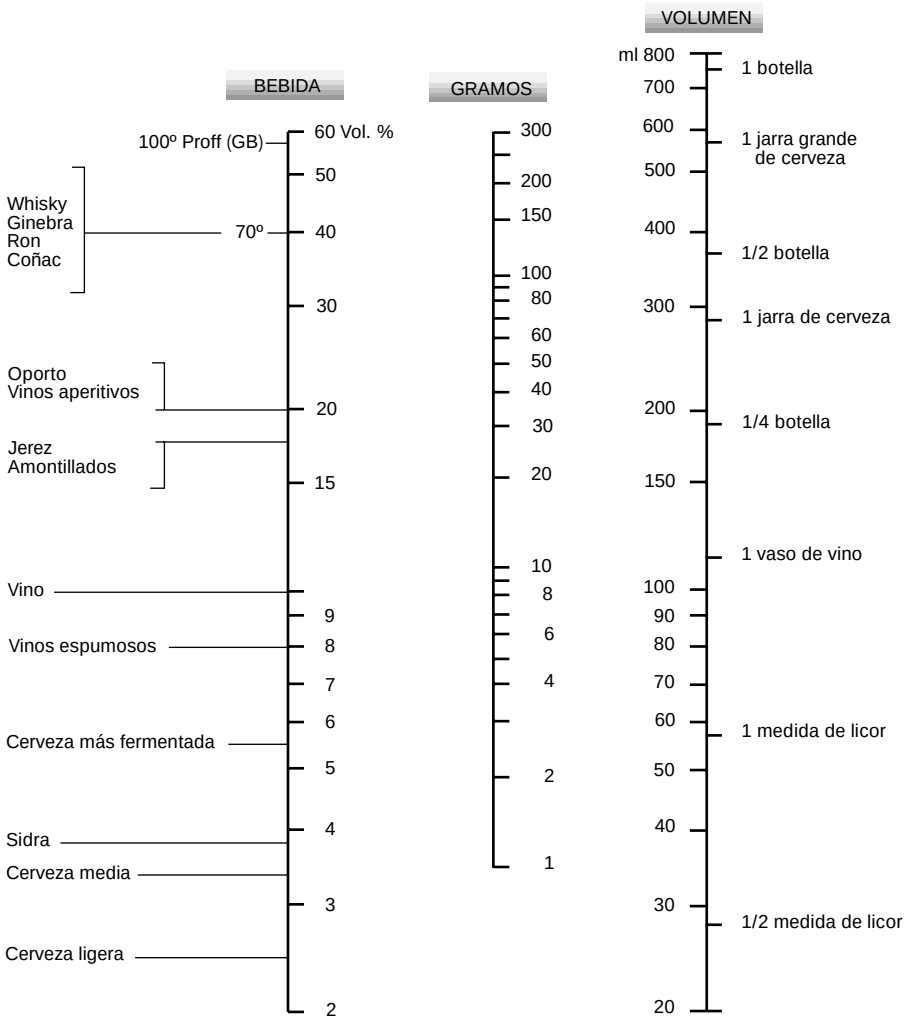


Fig. 33-4. Nomograma para calcular la masa de alcohol en diversas bebidas. La masa de alcohol absoluto se obtiene en la intersección en la escala central de una línea que une la escala de volumen con la escala de los tipos de bebidas.

duce una morbilidad significativa y da lugar a gran número de problemas familiares, laborales y sociales, siendo también una de las primeras causas de accidentes, laborales y de tráfico. Su consumo excesivo es, en muchos países, el principal problema social y de salud pública.

España ocupa uno de los primeros lugares del mundo en el consumo de alcohol por habitante adulto y año. Aunque el vino es la bebida alcohólica más consumida en España, en los últimos años se observa un desplazamiento del consumo de vino hacia el de cerveza y licores, así como la progresiva desaparición de las diferencias de consumo entre ambos sexos. En los últimos años, especialmente entre las personas más jóvenes, se ha observado la aparición de nuevas pautas de consumo alcohólico que están más ligadas al ocio y se centran en el fin de semana.

Se han propuesto múltiples factores como posibles predisponentes al alcoholismo. La disponibilidad de alcohol y su consumo excesivo ante la existencia de conflictos personales son factores que contribuyen al establecimiento de conductas de ingesta excesiva. Asimismo, en algunos casos se ha reconocido la existencia de factores genéticos que explican mayores propiedades reforzadoras o aversivas del etanol.

El alcohol etílico o etanol se obtiene de la fermentación anaeróbica de líquidos azucarados; por destilación de bebidas fermentadas o de otras soluciones de azúcar se obtienen las bebidas destiladas, con mayor contenido alcohólico.

El nomograma de la figura 33-4 muestra en su columna de la derecha el contenido etílico aproximado de las diversas bebidas alcohólicas y sirve para calcular la masa absoluta de alcohol que hay en las diversas consumiciones. Se considera que el consumo de más de 200 g de alcohol puro a la semana (equivalente a tres cañas de cerveza diarias) empieza a constituir un riesgo de dependencia y de patología alcohólica, lo que es más evidente a partir de los 400 g (equivalente a medio litro de vino de mesa al día o a dos whiskies diarios). Por los motivos explicados en el siguiente apartado, estas cifras orientativas deben reducirse en un tercio en las mujeres.

2.2. *Acciones fisiofarmacológicas y farmacocinética*

El etanol es fundamentalmente un depresor de la transmisión nerviosa en el SNC. Sin embargo, esta acción se ejerce inicialmente en sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa. Por ello, el efecto inicial se manifiesta en forma de aparente estimulación: la conducta aparece más espontánea y menos autocontrolada; la ideación y su expresión verbal pueden aparecer más fluidas, pero disminuye la habilidad psicomotora más fina. La afectación del sistema reticular activador disminuye la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por ello, las funciones complejas que requieren un estado de alerta y la toma de decisiones rápidas se ven más afectadas que aquellas en que el tiempo no es un factor crítico.

Tabla 33-1. Relación entre la concentración sanguínea de alcohol y sus efectos en el SNC

Alcoholemia (mg/100 ml)	Efectos en el SNC
20-30	Primeros síntomas en el estado de ánimo Ligera incoordinación motora
50	Primeras pruebas cerebelosas positivas Disminución de la capacidad de percepción
75	Signos de disfunción cerebelosa y vestibular Prolongación del tiempo de reacción
150	Notable deterioro psicomotor Límite de reacción coordinada
170-300	Confusión
250-350	Estupor
300-450	Coma
> 400	Muerte

Conforme aumenta la alcoholemia, se generaliza la depresión central y se vuelve más manifiesta, tanto a nivel psicológico como psicomotor. Así se perturba de forma creciente la capacidad ideativa y asociativa, aparece una torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia) con pérdida de reflejos, sopor y sueño. Concentraciones más elevadas producen coma, depresión bulbar y muerte.

Dentro de una gran variabilidad individual, los efectos centrales del etanol son proporcionales a su concentración sanguínea (tabla 33-1). Dependiendo de los países y del tipo de vehículo suele estar prohibida la conducción de vehículos de motor con alcoholemias superiores a 50-80 mg/100 ml, ya que con estos niveles se observa mayor accidentabilidad. La proporcionalidad entre concentraciones y efectos se ve alterada por la aparición de tolerancia; ésta tiene un componente agudo, por el que los efectos son menores cuando la alcoholemia desciende o está estabilizada, y otro crónico, en parte farmacocinético (por inducción del sistema microsómico), en parte tisular (común con otros hipnótico-sedantes) y en parte conductual o por aprendizaje.

Mecanismo de acción. Los mecanismos moleculares responsables de sus efectos centrales no son claros aún, aunque se aprecia una particular sensibilidad al etanol por parte de algunos canales iónicos ligados a receptores como el $GABA_A$ y el glutamatérgico NMDA. En el receptor $GABA_A$, el etanol favorece el flujo de Cl^- estimulado por GABA; sin embargo, no todos los receptores $GABA_A$ son sensibles al etanol quizá debido a la heterogeneidad de las subunidades que componen el receptor. Esta acción GABAérgica del etanol explica su sinergismo con otros depresores centrales que actúan sobre el mismo receptor (como benzodiazepinas y barbitúricos), así como la tolerancia y dependencia cruzadas que existen entre ellos. En el receptor NMDA, el etanol se comporta como inhibidor, quizá por interferir la acción de la glicina sobre dicho receptor. El etanol, sobre todo tras la administración crónica, modifica alternativa o complementariamente la homeostasia del Ca^{2+}.

El etanol es una molécula pequeña y poco polar que atraviesa bien las membranas biológicas. Se absorbe por difusión simple en el estómago y sobre todo en el intestino, distribuyéndose en el agua total del organismo y atravesando con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria. Más del 90 % del etanol sufre metabolización hepática. En una primera oxidación pasa a acetal-

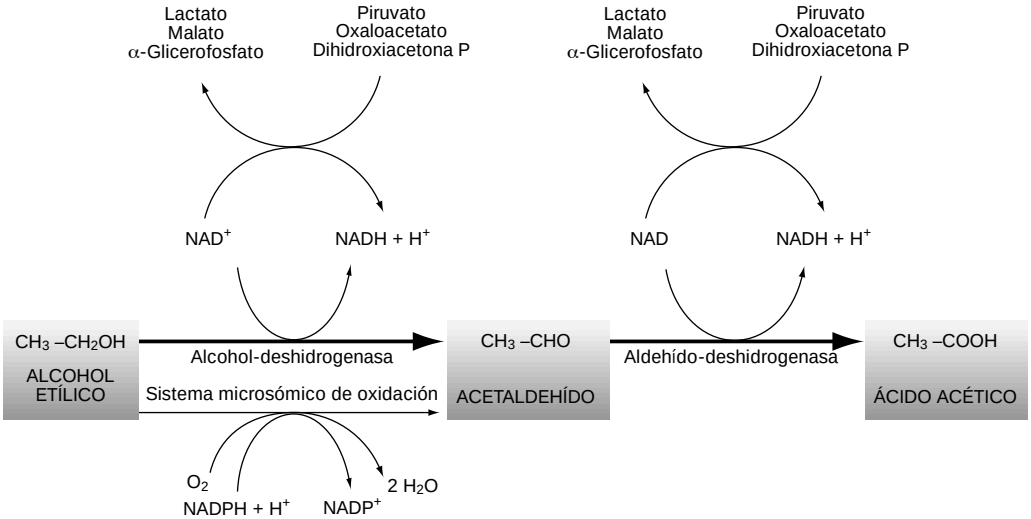


Fig. 33-5. Metabolización del etanol.

dehído que, a su vez, es oxidado a ácido acético, que forma acetil-CoA y se metaboliza en CO_2 y agua (fig. 33-5).

Los factores que retrasan el vaciamiento gástrico, como la existencia de comida o el ejercicio físico, disminuyen la velocidad de absorción y, consecuentemente, las concentraciones máximas que se alcanzan. Existe un primer paso gástrico y, una vez absorbido, un primer paso hepático. Además de menor peso corporal, las mujeres presentan un primer paso gástrico menor y, sobre todo, un menor volumen de distribución (ya que la cantidad de agua corporal es menor); por ello, en igualdad de ingesta, en ellas se alcanzan mayores alcoholemias.

La mayor parte del etanol es catabolizado por la alcohol-deshidrogenasa, enzima citoplásmica que presenta polimorfismo genético y que por su alta afinidad por el etanol se satura fácilmente, presentando cinética de orden cero (velocidad de eliminación constante). El 10 % del etanol, más con alcoholemias altas, es oxidado por el sistema de oxidasas mixtas microsómicas del retículo endoplásmico liso hepático; este complejo enzimático presenta cinética de orden uno (velocidad de eliminación concentración-dependiente) y es autoinducible, siendo responsable de la mayor parte de las interacciones medicamentosas que se observan con el etanol. El acetaldehído formado por ambas vías es metabolizado por la aldehído-deshidrogenasa, enzima citoplásmica y mitocondrial, que también presenta polimorfismo. Entre el 2 y el 10 % del etanol, dependiendo de la cantidad ingerida, se elimina sin metabolizar por la respiración, la orina y el sudor. Estas pequeñas cantidades presentan gran interés toxicológico, ya que permiten determinar indirectamente la alcoholemia.

2.3. Toxicidad crónica e interacciones

La ingestión crónica de etanol produce una amplia gama de efectos dosis-dependientes en el hígado, que van desde una acumulación de depósitos grasos inicial hasta la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática. La ingestión crónica de etanol facilita la aparición de pancreatitis, tanto aguda como crónica. La perturbación de la función hepática o pancreática puede ocasionar síndromes de malabsorción, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en su regulación, y un síndrome de feminización en el varón, con impotencia, atrofia testicular y ginecomastia. El alto contenido calórico del etanol provoca una disminución en la ingesta de otros principios inmediatos, lo que lleva a dietas desequilibradas, pudiendo provocar malnutrición, déficit vitamínicos (sobre todo del complejo B) y de aminoácidos esenciales. Esto puede dar lugar a anemia, glositis, estomatitis, pelagra, etc.

En el sistema nervioso, el déficit de tiamina es responsable de polineuropatías periféricas, de la encefalopatía de Wernicke y de parte de la sintomatología del síndrome de Korsakoff. En el alcohólico crónico se observan también otras formas de demencia no carenciales, así como varios cuadros degenerativos cerebelosos.

La ingestión de *pequeñas* dosis de etanol (10 g/día) se correlaciona con una menor incidencia de enfermedad coronaria. No obstante, el uso crónico de etanol produce diversas alteraciones miocárdicas irreversibles, siendo probablemente la causa más frecuente de miocardiopatía en nuestro medio. En el músculo esquelético produce miopatía crónica, relativamente similar a la cardíaca. Los alcohólicos presentan también mayor incidencia de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular.

Además, diversos cánceres, como el de mama, faringe, esófago e hígado, son más frecuentes en los bebedores crónicos. Por estos motivos, así como por una mayor incidencia de accidentes y de suicidios, la tasa de mortalidad de los alcohólicos es mayor que la de la población general.

La ingestión crónica por parte de la embarazada de grandes cantidades de etanol puede dar lugar a la aparición del *síndrome alcohólico fetal*, caracterizado por una serie de anomalías faciales características (fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar y mandibular), microcefalia, retraso en el crecimiento y un conjunto variable de otras malformaciones mayores y menores. Está asociado a deficiencia mental y a otros trastornos conductuales, como hiperactividad y dificultades en el aprendizaje. Es probablemente la primera causa teratógena de deficiencia mental en nuestro medio. El sín-

drome alcohólico fetal completo sólo se ha descrito en grandes bebedoras. Sin embargo, parte de la sintomatología se observa con mayor frecuencia y no sólo en grandes bebedoras. Aunque no se ha comprobado que la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol produzca el síndrome alcohólico fetal (completo o parcial), como tampoco ha sido posible establecer la existencia de un umbral por debajo del cual éste no se produzca, se recomienda a las embarazadas reducir al máximo la ingesta alcohólica.

La teratogenicidad etílica deriva tanto del etanol como del acetaldehído. Ambos son directamente tóxicos e inhiben y dificultan la proliferación, migración y diferenciación celular embrional. Indirectamente, por lesión placentaria, pueden causar malnutrición fetal. El consumo elevado de alcohol se ha asociado también a una mayor incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros.

Interacciones. *a)* Administrado de forma aguda, el etanol potencia los efectos de otros depresores del SNC: ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, etc. *b)* La administración aguda de etanol reduce temporalmente la depuración de diversos fármacos metabolizados por oxidación microsómica (paracetamol, doxiciclina, isoniazida, difenilhidantoína, barbitúricos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales) prolongando su vida media; en cambio, por inducción enzimática, la exposición crónica acelera la depuración de estas sustancias. *c)* Determinados fármacos (como algunas cefalosporinas, cloranfenicol, metronidazol y las sulfonilureas) pueden inhibir la aldehído-deshidrogenasa, produciendo una reacción parecida, aunque menor, a la del disulfiram.

2.4. *Síndrome de abstinencia alcohólico*

La disminución brusca de la ingesta etílica en bebedores crónicos o la aparición de una enfermedad intercurrente origina un síndrome de abstinencia que es potencialmente mortal. Este síndrome puede contribuir notablemente al mantenimiento de la dependencia. En él se observan alteraciones del receptor GABA-BZD-cloro y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, así como hiperactividad noradrenérgica central. Sus signos y síntomas son en parte rebote de los efectos del etanol. Su intensidad depende del grado y la duración del consumo de alcohol, y de la velocidad con que el etanol es metabolizado.

Grados moderados de consumo sólo ocasionan una sintomatología menor. Ésta aparece 6-8 horas después de la última ingesta e incluye temblor distal matutino, insomnio, agitación, irritabilidad, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia e hipertensión leves. Su evolución natural es variable: puede remitir al cabo de 3 o 5 días o dar paso (1 o 2 días después de suprimir la ingesta) a la alucinosis alcohólica o a convulsiones tónico-clónicas del tipo gran mal. Si entonces no es tratado, puede remitir o progresar a *delirium tremens*, urgencia médica con el 10-15 % de mortalidad, que cursa con alucinaciones visuales muy vivas, agitación, confusión, desorientación, fiebre y un cuadro de hiperactividad autonómica (con sudoración, taquicardia, midriasis, piloerección e hipertensión) muy llamativo. La existencia de fiebre, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas complica la morbilidad de la abstinencia alcohólica. Excepcionalmente, algunos alcohólicos presentan sólo una manifestación clínica prominente, que puede ser convulsión, temblor, alucinaciones o arritmia cardíaca.

Los signos leves de abstinencia pueden tratarse con medidas generales de apoyo. No obstante, para prevenir complicaciones como el *delirium tremens*, es necesaria la farmacoterapia, sobre todo en pacientes con enfermedad orgánica asociada. La habitación debe estar bien iluminada, lo que alivia las ideas delirantes y las alucinaciones; la presencia de familiares, amigos o colaboradores ayuda a tranquilizar y orientar al paciente. Para tratar la sintomatología de abstinencia puede utilizarse cualquier depresor del SNC a dosis equisustitutivas. Habitualmente se emplea clormetiazole o benzodiazepinas de semivida larga, como el diazepam. En general, el primer día se administra la cantidad de fármaco necesaria para aliviar la mayor parte de los síntomas. El diazepam se administra a dosis de 20 mg cada 1-2 horas hasta que mejora la sintomatología; si no se puede administrar oralmente, se utiliza la vía IV. El clormetiazol se emplea a dosis de 400-800 mg hasta que el paciente está sedado; su administración IV debe hacerse en dilución y muy lentamente, ya que puede provocar apnea. Una vez controlado el paciente, se van reduciendo las dosis el 20 % aproximadamente, ajustándolas según la aparición de temblor e insomnio o de sueño e hipotensión ortostática.

Excepcionalmente, el tratamiento de las complicaciones puede requerir el uso de otros fármacos. Deben corregirse las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En casos de alcoholismo crónico e indigencia está indicada la administración de tiamina (dosis única de 100 mg IV), con el fin de prevenir trastornos neurológicos por carencia. Si existe polineuropatía, debe administrarse piridoxina (50 mg/día).

2.5. *Tratamiento de la dependencia alcohólica*

Al igual que en otras dependencias, el tratamiento de desintoxicación alcohólica —pasar el síndrome de abstinencia— no garantiza la curación del paciente alcohólico. Éste requiere una terapéutica multidisciplinaria —médica, psiquiátrica y social— que aborde el problema en toda su profundidad. El alcoholismo es una enfermedad compleja y pluricausal; el modelo de tratamiento deberá ajustarse a las características del paciente.

En el proceso de tratamiento de las personas con problemas relacionados con el alcohol, el objetivo es conseguir un cambio de conducta, para lo cual algún tipo de terapia cognitivo-conductual (informativa, motivadora, de estrategias de enfrentamiento, etc.) suele ser la base del tratamiento. En nuestro medio, los grupos de autoayuda (del tipo de las asociaciones de alcohólicos rehabilitados) constituyen uno de los sistemas más eficaces para los alcohólicos que deseen mantener su abstinencia.

Algunos fármacos pueden ayudar en este proceso, aunque de momento su papel es secundario. Clásicamente se han empleado los aversivos, que originan un

síndrome muy molesto y alarmante tras la ingesta etílica. En la actualidad, hay especial interés por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y por la naltrexona y el acamprosato.

Fármacos aversivos del alcohol. El **disulfiram** o la **cianamida cálcica** inhiben la aldehído-deshidrogenasa, produciendo, tras la ingesta de etanol, una acumulación plasmática de acetaldehído, la cual da lugar a un síndrome caracterizado por vasodilatación cutánea con rubefacción facial, sudoración, sed, cefalea pulsátil intensa, disnea, náuseas, vómitos, debilidad, desasosiego, vértigo, visión borrosa, reacción sincopal y confusión mental. Esta reacción es usada como técnica de condicionamiento que refuerza la decisión de evitar la toma de alcohol en aquellas personas muy motivadas para eliminar su consumo alcohólico. Estos fármacos ocupan un lugar secundario en el tratamiento del alcoholismo; su utilización —no exenta de dificultades ni de controversias— por vía oral o subcutánea requiere que el paciente esté abstinente.

Fármacos que disminuirían el consumo. Recientemente se han ensayado muchos medicamentos activos sobre la transmisión serotonérgica central como, por ejemplo, la **zimelidina**, el **citalopram** o la **fluoxetina,** por su capacidad, que se pone de manifiesto en el animal de experimentación, para reducir el apetito por el consumo de alcohol; sin embargo, los ensayos clínicos controlados realizados hasta la fecha no han satisfecho las expectativas, obteniéndose solamente reducciones parciales. Al parecer, tanto el agonista opioide **naltrexona** (v. cap. 25) como el **acamprosato,** un fármaco que inhibe la hiperexcitabilidad neuronal mediante el antagonismo de la actividad de aminoácidos excitadores, contribuye a ciertas mejoras en el mantenimiento de la abstinencia, aunque siempre dentro de programas terapéuticos más amplios. Los resultados obtenidos, sin embargo, aún son preliminares y, a pesar de las presiones por su prescripción, su eficacia real en el tratamiento del alcoholismo aún está por definir.

3. Hipnótico-sedantes

3.1. Importancia y características de su consumo

Actualmente tienen especial relevancia las benzodiazepinas, precisamente uno de los medicamentos más utilizados. Se distinguen dos patrones de consumo de benzodiazepinas. Por una parte, existe un grupo de personas, minoritario comparado con el gran uso de estos compuestos, que, sin una clara indicación terapéutica (aunque probablemente hubo una prescripción médica inicial), consumen benzodiazepinas de forma crónica. Este tipo de automedicación se ha extendido entre la población adulta de mediana edad; gran parte de estos consumidores tienen dificultades para abandonarlas, sin ser, a menudo —ni pacientes ni médicos—, conscientes de ello. Por otra parte, existen grupos de heroinómanos que las consumen de forma más compulsiva. En España, por razones que aún no son bien comprendidas, los heroinómanos tienen una preferencia especial por el flunitrazepam y por las especialidades que contienen dosis elevadas de clorazepato.

El uso de barbitúricos y otros compuestos (como meprobamato o glutetimida) ha decaído notablemente. En general, existe preferencia por los barbitúricos de semivida corta-intermedia (pentobarbital, secobarbital, amobarbital y butalbital). En determinados ambientes, al margen de la prescripción médica, persiste el consumo problemático de otros tranquilizantes, provinientes de síntesis clandestina más que del desvío de especialidades farmacéuticas, como la metacualona o el gamma-hidroxibutirato (derivado del GABA más conocido como *GBH* o *éxtasis líquido*).

3.2. Dependencia de benzodiazepinas

La dependencia de benzodiazepinas tras su uso en dosis moderadas se caracteriza por una mezcla de signos y síntomas específicos de abstinencia y de otros trastornos, indistinguibles de lo que sería la reaparición del trastorno existente previamente (irritabilidad, insomnio, ansiedad y depresión); esto dificulta el diagnóstico de un verdadero cuadro de dependencia. La sintomatología existente previamente puede retornar transitoriamente con mayor intensidad y originar un síndrome de rebote, que con las benzodiazepinas de acción corta, como el oxazepam o el triazolam, llega a observarse el día siguiente a su ingesta.

La sintomatología de abstinencia puede aparecer incluso tras el uso de dosis terapéuticas, cuando éstas se han tomado continuadamente durante varios meses. La aparición de insomnio de rebote y algo de ansiedad pueden ser los únicos síntomas, pero con dosis más altas se observan movimientos musculares involuntarios, *tinnitus* persistente y trastornos sensoriales (parestesias, hiperacusia, fotofobia y gusto metálico). Los síntomas duran de 10 días a varias semanas y aunque suelen ser leves, ocasionan suficientes molestias como para inducir a continuar con la ingesta de benzodiazepinas.

El tratamiento de desintoxicación, cuando se considera necesario, es ambulatorio ya que la intensidad de la abstinencia no suele ser grave. Se hace mediante sustitución por una benzodiazepina de semivida prolongada —el diazepam es habitualmente el sustituto de elección— y una disminución gradual durante 4-6 semanas de la dosis total.

3.3. Dependencia de otros hipnótico-sedantes

Se desarolla tolerancia a la acción de los hipnótico-sedantes. Fundamentalmente es farmacodinámica, pero, en parte, es también farmacocinética ya que muchos de estos fármacos, sobre todo los barbitúricos, son inductores enzimáticos. Habitualmente se observan diversos grados de tolerancia cruzada entre todos los hipnótico-sedantes. Se considera que existe un síndrome de abstinencia común de los depresores centrales. Éste puede ser producido por benzodiazepinas, barbitúricos, etanol y otros hipnóticos-sedantes, compuestos entre los que se observa dependencia cruzada.

El síndrome de abstinencia de estas sustancias es similar al que se observa en el alcoholismo; su aparición es más tardía y variable, pero debe ser tratado por ser potencialmente mortal. Su rapidez de aparición y su intensidad depende de la semivida del producto: con los compuestos de semivida corta, los síntomas empiezan a observarse a las 12-16 horas; con los de semivida más larga, a los 2-3 días y alcanzan el máximo al cabo de una semana. Entre los signos y síntomas específicos destacan las anormalidades paroxísticas en el EEG y el aumento rebote de las fases IV y REM del sueño. Se observan también ansiedad e insomnio, que pueden acompañarse de temblor y debilidad. En casos graves pueden aparecer convulsiones tónico-clónicas y *delirium tremens*. Las convulsiones se observan más frecuentemente con los compuestos de semivida corta. En la desintoxicación se utiliza preferentemente, por su semivida prolongada, el fenobarbital. Una técnica

muy cómoda consiste en la administración de 1-1,5 mg/kg por vía oral cada 2 horas hasta la desaparición completa de la abstinencia o la aparición de tres de los siguientes signos: nistagmo, somnolencia, ataxia, disartria o labilidad emocional. Una vez alcanzado este grado de intoxicación, se suprime el tratamiento y el paciente puede ser dado de alta en pocos días.

En los recién nacidos de madres dependientes de hipnótico-sedantes puede aparecer un síndrome de abstinencia de mayor o menor gravedad, cuyos síntomas son parecidos al descrito para el caso de los opioides; se trata con benzodiazepinas o barbitúricos.

4. Inhalables

4.1. Concepto y características de su consumo

El abuso de inhalables, o inhalantes, consiste en la aspiración de disolventes orgánicos volátiles o de gases anestésicos con fines intoxicantes. Es un grupo heterogéneo de sustancias (tabla 33-2) que se encuentran en multitud de productos comerciales: gasolina, aerosoles, pinturas, barnices, lacas, pegamentos y adhesivos, líquidos correctores, limpiacristales y anticongelantes, etc. Se consumen metiendo la cabeza en una bolsa de plástico que contenga la sustancia, aplicando un trapo empapado a la cara o pulverizándolos directamente en la boca o en la nariz. Diversos gases anestésicos (óxido nitroso, éter) o vasodilatadores de acción corta (nitrito de amilo, de butilo) suelen incluirse en este grupo, aunque sus pautas de consumo son distintas.

El efecto buscado fundamentalmente por los inhaladores es una especie de borrachera rápida; para ello, aunque suele haber preferencias o modas, inhalan indistintamente unas sustancias u otras y, en ocasiones, mezclas de varios productos. A pesar de que existen diferencias en los efectos orgánicos y psicoactivos de los diferentes compuestos, sus efectos diferenciales no son lo suficientemente conocidos como para distinguirlos.

El inicio del consumo, frecuentemente fruto de una gran presión de grupo, ocurre durante la adolescencia temprana. Muchos consumos son transitorios o fruto de modas, pero algunas personas se vuelven inhaladoras crónicas. En su mayoría, los niños inhaladores provienen de grupos socioeconómicamente bajos, viven en barriadas con carencias sustanciales y pertenecen a familias desestructuradas; casi todos ellos presentan bajo rendimiento escolar. Su gran accesibilidad, bajo coste y fácil administración determinan que este grupo de sustancias sea una de las drogas de la pobreza. Aunque sea un problema con dimensiones epidemiológicas reducidas, su gravedad reside en la toxicidad que ocasionan, en la dificultad que existe para tratar a las personas dependientes de estos productos y en que el abuso de inhalables en niños es un factor de riesgo del consumo de otras sustancias adictivas.

4.2. Efectos farmacológicos y toxicidad

Tras su inhalación, los niveles plasmáticos de los inhalables alcanzan su máximo en unos pocos minutos, concentrándose poco después en los lípidos del organismo. El mecanismo de acción de estos compuestos no está del todo claro, pero parece similar al del etanol y al de los anestésicos generales. En el pasado se pensaba que sus efectos se derivaban de la fluidificación de las membranas celulares; hoy en día se cree que actúan sobre proteínas específicas, concretamente sobre canales iónicos receptor-dependientes, entre los que destaca el receptor $GABA_A$. Aunque no pueden descartarse otros mecanismos, en un sen-

Tabla 33-2. Inhalables más frecuentemente consumidos

Inhalable	Principales productos que lo contienen
Acetato de etilo	Pegamentos
Acetona	Pegamentos, quitaesmaltes de uñas y disolvente general
Bromoclorodifluorometano (BCF)	Extintores
Butano	Gas combustible embotellado (bombonas, mecheros, etc.)
Butanona (metiletilcetona)	Pegamentos y disolvente general
Cloroformo	Disolvente de laboratorio
Criofluorano (CFC-114)	Aerosoles (lacas, desodorantes, ambientadores, etc.)
Diclorodifluorometano (CFC-12)	Aerosoles y refrigerante
Diclorometano	Disolvente de pinturas
Éter (dietiléter)	Disolvente de laboratorio
Halotano, enflurano, etc.	Anestésicos
n-Hexano	Disolvente general
Hidrocarburos alifáticos	Gasolina
Metilisobutilcetona (isopropilacetona)	Disolvente general
Óxido nitroso	Anestésicos y algunas cremas batidas
Propano	Gas combustible embotellado
Tetracloroetileno (percloroetileno)	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Tolueno	Pegamentos, pinturas acrílicas y disolvente de pinturas
1,1,1-Tricloroetano (metilcloroformo)	Líquido corrector de mecanografía
Tricloroetileno	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Triclorofluorometano (CFC-11)	Aerosoles y refrigerante
Xileno	Pegamentos de carpintería

tido amplio puede decirse que su acción fundamental es potenciar la acción hiperpolarizante del GABA en este receptor.

Los inhalables son depresores centrales. Poco tiempo después de su inhalación, producen una euforia por desinhibición, similar a la alcohólica, que se acompaña de mareos, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía y nistagmo), incoordinación y marcha inestable, lenguaje farfullante y temblores. La intoxicación por inhalables puede originar conductas agresivas. A dosis altas puede aparecer confusión, apatía, letargia, debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos, estupor y coma. En ocasiones puede aparecer distorsión perceptual y alucinaciones. Con el consumo crónico puede aparecer pérdida de peso, debilidad muscular, desorientación y falta de atención y de coordinación.

Se han descrito casos de muerte súbita tras el consumo de inhalables por anoxia, aspiración del vómito, síncope vagal, arritmias cardíacas o traumatismo. Las prácticas inhalatorias ocasionan eccema perioral e inflamación crónica de las vías respiratorias altas. La toxicidad de estas sustancias varía notablemente de una a otra; en general, son muy tóxicas, pudiendo originar enfermedad orgánica irreversible. La toxicidad descrita más frecuentemente es la neurológica: los síndromes más comunes son neuropatía periférica y encefalopatía; más raramente se observa disfunción cerebelosa o parkinsonismo. Con relativa frecuencia, estos compuestos producen también lesiones a nivel renal y hepático.

Aunque algunos de los inhalables producen cierta resaca (son característicos los dolores de cabeza), no parece que su uso crónico ocasione un síndrome de abstinencia específico. El tratamiento de los inhaladores crónicos es complicado, ya que los esfuerzos suelen ser inútiles si no se modifican sustancialmente las condiciones socioeconómicas de la persona. Parte de la prevención indirecta consiste en obligar a las empresas comercializadoras a añadir sustancias repelentes en los productos con disolventes volátiles objeto de abuso.

5. *Cannabis*

5.1. *Importancia y características de su consumo*

El consumo de los derivados de la planta del cáñamo (*Cannabis sativa*, en sus variedades india y americana) como sustancias embriagantes se remonta a la Antigüedad, especialmente en culturas del Oriente Medio y del norte de África. La planta sintetiza gran cantidad de productos químicos distintos, de los que más de 60 son cannabinoides. El Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC) es responsable de la mayor parte de los efectos psicoactivos (fig. 33-6).

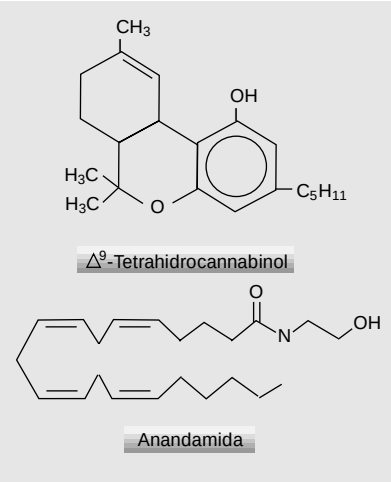


Fig. 33-6. Estructura química del Δ^9-tetrahidrocannabinol y de la anandamida.

Habitualmente, los derivados de la *Cannabis* se fuman, pero pueden ser consumidos por vía oral, mezclados con té, sopas, pasteles u otras comidas. La preparación de la *Cannabis* más popular en nuestro medio es el hachís, exudado resinoso de la planta presentado en pastillas de consistencia pétrea, que se consume deshecho al calor y mezclado con tabaco rubio («porro»). La marihuana es una preparación triturada y seca de las flores, hojas y pequeños tallos de la planta, que se fuma directamente en forma de cigarrillos. Aunque estas sustancias siempre han estado presentes en nuestro medio, su consumo no se hizo muy popular entre la juventud hasta los años setenta. La prevalencia de su consumo ha disminuido últimamente. Se calcula que en España el 10 % de la población la ha consumido alguna vez y que el 3 % aproximadamente la consume con distintos grados de regularidad.

5.2. *Mecanismo de acción y farmacocinética*

El Δ^9-THC y los diversos cannabinoides actúan mediante receptores específicos, de los que hasta el momento se han descrito dos tipos, denominados CB1 y CB2. El CB1 se encuentra presente en diversas áreas cerebrales, tiene siete dominios transmembrana y está acoplado a proteínas G; las acciones farmacológicas importantes de los cannabinoides, sobre todo las centrales, parece que están mediadas exclusivamente por este receptor. El CB2 es un receptor periférico, estructuralmente distinto del cerebral.

Se ha aislado un derivado etanolamida del ácido araquidónico que se fija al receptor cannabinoide y que comparte algunas de las propiedades farmacológicas del Δ^9-THC. Este posible ligando endógeno del receptor cannabinoide ha sido denominado *anandamida*; de hecho, probablemente exista una familia entera (las anandamidas) de ligandos endógenos derivados de ácidos grasos. Se desconoce qué papel fisiológico ejercen estos compuestos; se sospecha que pueden participar en la coordinación motora, en la memoria a corto plazo o en determinadas funciones límbicas relacionadas con las percepciones, el humor o las emociones.

Las propiedades farmacológicas de los derivados de la *Cannabis* están determinadas por la distinta proporción de cannabinoides de las diferentes preparaciones. En general, el hachís es más concentrado que la marihuana. Tras inhalar el humo de un cigarrillo de marihuana o de hachís, los efectos son inmediatos, alcanzan su máximo a los 20-30 min y pueden durar 2-3 horas. Por vía oral, los efectos son más diferidos, más prolongados y menos intensos (en parte, por un gran fenómeno de primer paso), siendo cualitativamente distintos.

Los cannabinoides desaparecen con rapidez del plasma y del cerebro pero, al ser muy liposolubles, tienden a acumularse en el tejido adiposo, eliminándose lentamente del organismo. Por ello, varias semanas después del consumo de cannabinoides es posible detectarlos en orina. El Δ^9-THC se metaboliza principalmente en el sistema microsómico hepático, originando gran variedad de metabolitos. Entre ellos destacan el 11-hidroxi-THC, con actividad semejante a su precursor, y el 9-carboxi-THC,

que se elimina en su mayor parte por la orina y se utiliza como marcador biológico del consumo de cannabinoides. La mayoría de los metabolitos se eliminan por las heces.

5.3. Características de la intoxicación

Los efectos de la *Cannabis* varían según la distinta proporción de cannabinoides existente en las diferentes preparaciones. Éstos no dependen sólo de la dosis o de la vía de administración, porque la personalidad, las expectativas y la experiencia del consumidor, así como las condiciones ambientales en que se realiza el consumo, ejercen una notable influencia en la intensidad y calidad de los efectos que se perciben. En general, una dosis produce efectos que están a medio camino entre los del alcohol (que predominan a dosis bajas y moderadas) y los de una sustancia alucinógena.

El consumo de *Cannabis* produce un estado de relajación y bienestar eufórico («ir colgado o pasado»). Cuando se consume en solitario, predominan los efectos depresores, como la apatía y la somnolencia, pero en un ambiente social apropiado el efecto eufórico puede manifestarse como logorrea, gregarismo y aparente hilaridad. Se producen cambios en la percepción subjetiva del tiempo, que parece transcurrir lentamente, y en la esfera de lo visual. Existe, en general, una sobreestimación sensorial. A veces se producen alucinaciones auditivas, visuales o táctiles en las que el juicio de realidad se mantiene intacto. Se pierde la capacidad para realizar pequeñas tareas que requieran cierto número de procesos y aparecen trastornos en la capacidad de concentración y en la memoria inmediata. Los efectos agudos se diferencian de los de una borrachera alcohólica en los cambios que aparecen sobre la percepción, pero al final la intoxicación termina con sedación, letargia y somnolencia.

Típicamente, los cannabinoides aumentan el apetito y alteran la coordinación motora. También producen taquicardia y la dilatación de los vasos conjuntivales y esclerales, lo que ocasiona la característica inyección conjuntival. A veces, se observa ptosis palpebral, cierta amimia, sequedad de boca e inhibición de la sudoración.

Usos terapéuticos. La única indicación de las preparaciones de cannabinoides con un balance beneficio-riesgo claramente favorable es su uso como antieméticos de segunda línea en el tratamiento combinado de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica. Suelen utilizarse el **dronabinol** (forma sintética del Δ^9-THC) o la **nabilona** (análogo de los cannabinoides). Otras acciones con posible utilidad terapéutica son la analgesia, la estimulación del apetito, la broncodilatación y la disminución de la presión intraocular. Por el aumento del apetito y por la disminución de las náuseas que producen se recomiendan a veces en el síndrome caquectizante asociado al sida *(AIDS-wasting syndrome)*. Su falta de especificidad es el mayor obstáculo a su empleo terapéutico. La aparición de efectos neurológicos, como el vértigo, la confusión, el adormecimiento y la euforia, limita a menudo la actividad normal; se está intentando evitar esto mediante el desarrollo de parches de liberación retardada y mediante la síntesis de agonistas y antagonistas más selectivos.

5.4. Interacciones y efectos crónicos

El índice terapéutico de las preparaciones de *Cannabis* es muy superior al de las otras sustancias de abuso; de hecho, no se han descrito muertes atribuibles inequívocamente a sobredosis. Sin embargo, como produce incoordinación motora y sedación, su consumo puede alterar la conducción de vehículos; esto ocurre especialmente cuando se asocia con otros depresores centrales, como el alcohol, lo cual no es infrecuente ya que así se aumenta la sensación de intoxicación de ambas sustancias. El consumo de hachís en una persona que haya ingerido dosis excesivas de alcohol puede producir náuseas, vómitos e hipotensión ortostática; no ocurre lo mismo cuando ambas sustancias se consumen en orden inverso.

El consumo de *Cannabis* puede precipitar, incluso sin psicopatología previa, ataques de pánico. Algunos estudios indican que el 50 % de los usuarios de marihuana han sufrido una experiencia de ansiedad. Estas reacciones son más frecuentes por vía oral y en consumidores no experimentados. Se ha descrito psicosis aguda tóxica provocada por la *Cannabis,* caracterizada por alucinaciones paranoides con juicio de realidad intacto, que desaparece al cabo de unos días de cesar el consumo. En los esquizofrénicos, los derivados de la *Cannabis* pueden precipitar recaídas.

Aparte la psiquiátrica, la principal toxicidad crónica de la *Cannabis* es la respiratoria: hay mayor frecuencia de bronquitis, asma y enfisema. A la toxicidad del humo de la *Cannabis* (las inspiraciones suelen ser prolongadas y profundas) se suma la del tabaco. El consumo de *Cannabis* durante el embarazo aumenta el riesgo de dar a luz niños de bajo peso; quizás aumente también el riesgo de prematuridad.

5.5. Tolerancia y dependencia

Se desarrolla tolerancia a la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides. No obstante, como las expectativas de tipo cognitivo contribuyen enormemente a los efectos subjetivos, un consumidor experimentado puede percibir efectos con pequeñas dosis. Es capaz, además, de ejercer un alto grado de control de la intoxicación; aunque pueda sufrir reacciones ansiosas, en general prevalecen los efectos depresores, como la sedación y el aturdimiento. La tolerancia cannabinoide es cruzada, en parte, con el alcohol y otros depresores centrales, pero no con la LSD.

La privación de cannabinoides rara vez produce sintomatología; cuando lo hace, ésta es poco intensa y relativamente inespecífica: irritabilidad, alteraciones del sueño y temblor, remedando en cierta forma la abstinencia benzodiazepínica. También puede observarse nistagmo, anorexia y pérdida de peso. No está claro que exista relación entre este leve síndrome de abstinencia y la conducta de autoadministración. La existencia de una sintomatología de abstinencia más diferida y también más

imprecisa puede ser responsable de un uso mantenido durante largos períodos.

Aunque el consumo diario de derivados cannábicos puede generar dependencia, en general los consumidores exclusivos de dosis moderadas pueden abandonar el hábito con facilidad y son raros los casos de demanda de ayuda sanitaria por problemas relacionados exclusivamente con su utilización. El consumo de *Cannabis* es causa de preocupación social cuando se asocia a determinados estilos de vida (el «pasar de todo») o cuando es un ingrediente más del arsenal de los policonsumidores.

III. PSICOESTIMULANTES

Se entiende por psicoestimulante el fármaco capaz de estimular la conducta por un mecanismo que implica la reducción del umbral de los sistemas de alerta o vigilia. De esta manera, el individuo se encuentra en situación de responder con más facilidad o prontitud a los estímulos exógenos y endógenos. Aunque los antidepresivos también elevan la capacidad de respuesta de la persona, lo hacen esencialmente y sólo en individuos cuyo humor y vitalidad se encuentran previa y patológicamente deprimidos.

Los efectos de los psicoestimulantes fueron identificados muy tempranamente y las plantas que contienen algunas de estas sustancias son medicamentos de los más antiguos que se conocen. Entre estos usos ancestrales destacan la utilización del *ma huang* en China, del *khat* en África y de la *coca* en Sudamérica. Empleadas como instrumentos para rituales sagrados o como remedios ancestrales para múltiples aflicciones, la curiosidad humana descubrió en ellas unos productos para uso recreativo y unos principios activos provistos de esperanzadoras propiedades terapéuticas. Nuestra civilización también dispone de otros estimulantes, como los productos ricos en cafeína, cuyo consumo está muchísimo más extendido; sus efectos son moderados y sus propiedades reforzadoras mucho más débiles, y casi nunca originan conductas compulsivas.

1. Anfetaminas y cocaína

Las anfetaminas y la cocaína difieren en su estructura química, farmacocinética y mecanismos de acción. Sin embargo, sus efectos farmacológicos, su toxicidad crónica y la dependencia que crean son similares: ni siquiera los individuos experimentados son capaces de distinguir sus efectos cuando se administran por vía intravenosa.

1.1. Características químicas y consumo de anfetaminas

La **efedrina** es el principio activo de la planta efedra (*Ephedra vulgaris*, en chino *ma huang*), la cual es conocida por sus propiedades estimulantes y broncodilatadoras desde hace varios miles de años. A principios de los años treinta, por razones comerciales, se introdujo la **anfetamina** como una alternativa a la efedrina para el tratamiento del asma y la narcolepsia. Unos 10 años más tarde se introdujo un derivado suyo, la **metanfetamina.** Hasta los años ochenta, las especialidades farmacéuticas que contenían anfetaminas fueron ampliamente consumidas en el mundo occidental como fármacos antifatiga y para el control de la obesidad, generalmente al margen de la prescripción médica. Durante la década de los sesenta y los setenta también se extendió su consumo con fines recreativos. Paralelamente, la metanfetamina (o *speed*) ha sido la principal anfetamina sintetizada en laboratorios químicos clandestinos, los cuales, en las últimas décadas, nunca han dejado desabastecido el mercado de psicoestimulantes, sobre todo el dirigido a los consumidores de opioides por vía parenteral.

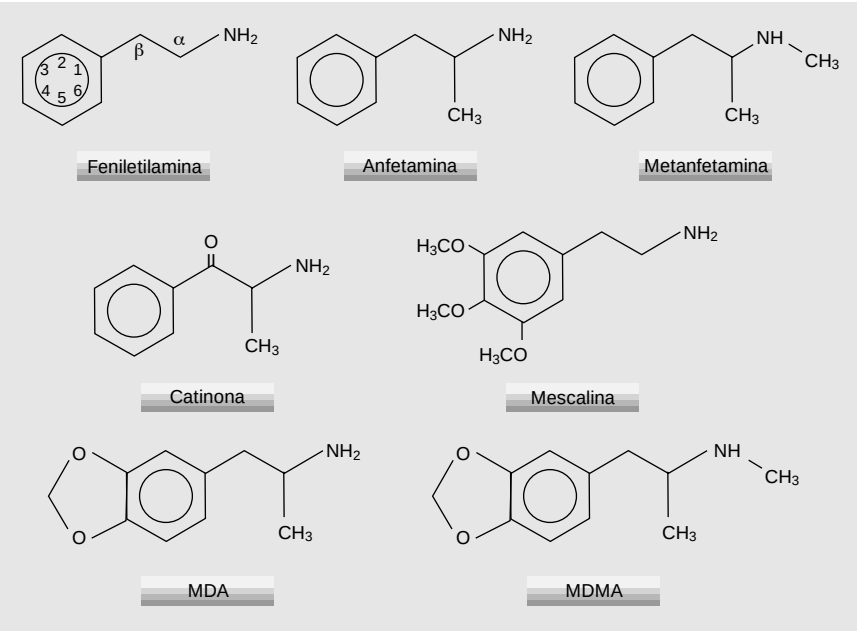


Fig. 33-7. Estructura química de diversos compuestos relacionados con la feniletilamina.

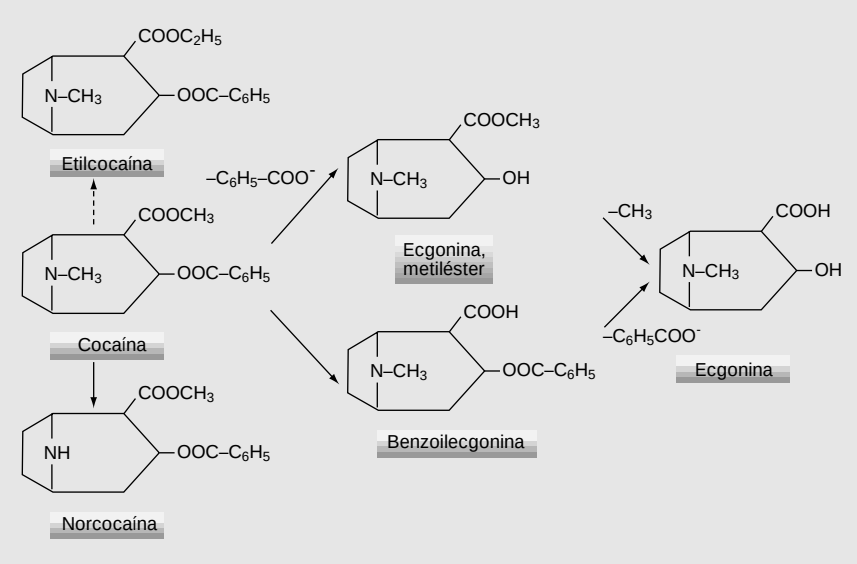


Fig. 33-8. Metabolismo de la cocaína (metiléster de benzoilecgonina). Si existe alcohol, se origina un producto de transesterificación con actividad farmacológica parecida a la cocaína y que se denomina etilcocaína (etiléster de benzoilecgonina).

La **anfetamina** pertenece a la familia de los fármacos adrenérgicos (fig. 33-7) (v. cap. 15). A nivel central es más potente el isómero *d*. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y por vía oral sus efectos aparecen a los 30-60 min. Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica. Es hidrolizada y desmetilada en el hígado, eliminándose en la orina como p-hidroxiefedrina y norefedrina, y en parte sin metabolizar. Su excreción urinaria aumenta al acidificar la orina. Su semivida es de unas 10 horas. Diversos análogos de la anfetamina presentan potencial de abuso; entre ellos destaca, sobre todo, la **metanfetamina,** cuya semivida es de unas 5 horas. Una forma fumable de metanfetamina (el *ice*) presenta un potencial de abuso comparable al de la cocaína base.

A lo largo de este siglo se han descrito varias epidemias de consumo de anfetaminas. En nuestro medio, su consumo por vía oral se ha presentado típicamente entre estudiantes, conductores de camiones y deportistas. Debido a las restricciones en su disponibilidad, en la actualidad este uso es limitado. Aun así, obtenidas generalmente por síntesis en laboratorios clandestinos, son objeto de consumo entre personas dependientes de otras sustancias.

La anfetamina y sus análogos presentan escasas indicaciones terapéuticas; se utilizan en la narcolepsia (anfetamina) y en los síndromes de déficit de atención en la infancia (metilfenidato y pemolina). Las propiedades anorexiantes de la anfetamina han promovido el desarrollo de análogos para el tratamiento de la obesidad; muchos de éstos han sido descartados por sus efectos euforizantes y su riesgo de abuso (v. cap. 55).

1.2. Origen, preparados y consumo de cocaína

La **cocaína** es un alcaloide que se extrae de las hojas de la planta de coca *(Erythroxylon coca),* arbusto cultivado en las regiones tropicales de los Andes y consumido ya hace miles de años por civilizaciones preincaicas. Coincidiendo con la conquista española, el consumo de coca se extendió entre la población indígena; en el momento actual, mascar coca es aún una «costumbre» entre los campesinos y mineros de las zonas rurales de las regiones andinas. En Europa, el interés por las hojas de coca no se popularizó hasta mediados del siglo XIX; en 1860 se aisló la cocaína y unos veinte años más tarde se descubrieron sus propiedades anestésico-locales en cirugía oftalmológica. Hasta la primera década del siglo XX se difundieron libremente todo tipo de fórmulas de coca y cocaína, tanto con fines medicinales como para el consumo alimentario, destacando entre estas últimas el Vin Mariani y la Coca-Cola (en su fórmula original). El consumo de cocaína fue reemplazado, a principios de los años treinta, por las anfetaminas, sustancias que tenían las ventajas de ser más baratas, estar menos restringidas y poseer efectos más prolongados.

La cocaína se ha consumido habitualmente en forma de clorhidrato, inhalada por vía intranasal o fumada en cigarrillos con tabaco. Recientemente se ha empezado a consumir mediante la inhalación de cocaína base *(crack)* mediante unos canutillos o pipas de agua. Los efectos de la cocaína intranasal se empiezan a percibir al cabo de 3-5 min y alcanzan su máximo a los 10-20 min; fumada o por vía IV, los efectos se producen en unos 10 seg y desaparecen en unos pocos minutos. La rapidez de inicio y término de los efectos dota a estas vías de gran capacidad reforzadora. La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) se hidroliza en el plasma y también sufre transformaciones metabólicas en el hígado (fig. 33-8). Su semivida de eliminación es de 1 hora, aunque la duración de sus efectos guarda mejor relación con la semivida de distribución, que es mucho más corta.

En la historia de la dependencia de psicoestimulantes, la principal novedad toxicológica fue, durante los años ochenta, la eclosión del consumo de formas fumables de cocaína *(free base y crack)* y de anfetaminas *(ice).* Al igual que las anfetaminas, la cocaína corriente es una sal, el clorhidrato, una forma soluble que permite ser esnifada o inyectada. Mientras que la sal de cocaína prácticamente

se destruye toda en la combustión cuando se fuma mezclada con tabaco, la cocaína base se vaporiza cuando se calienta a temperaturas elevadas y así puede ser inhalada. El cambio en la forma de administración, de la vía intranasal (esnifada) a la vía pulmonar (fumada), ha determinado mayor toxicidad y mayor adictividad ya que la vía pulmonar garantiza que el psicoestimulante llegue casi inmediatamente al cerebro sin comportar el riesgo y las molestias que representa la inyección.

En nuestro medio, su consumo ha sufrido una fuerte expansión en la última década. Durante este período se ha introducido de nuevo la cocaína en Europa, siendo España uno de los puntos más importantes de entrada de cocaína procedente de América Central y del Sur. Mientras su consumo recreativo se ha extendido a amplias capas de la población, las demandas de asistencia sanitaria por consumos problemáticos atribuibles exclusivamente a la cocaína son relativamente escasas en comparación con la importancia que tiene su consumo social, en el que no es ajeno el consumo simultáneo de alcohol. Caso aparte lo constituyen los consumidores de otras sustancias por vía parenteral y los dependientes incluidos en programas de mantenimiento con metadona, en los que la cocaína se ha introducido como una sustancia más de su policonsumo; en los primeros es conocida la inyección simultánea de cocaína y heroína (denominada *speedball*).

1.3. Mecanismos de acción y efectos farmacológicos

La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina por actuar específicamente sobre el recaptador; de hecho, lo que a veces se denomina «receptor de la cocaína» es el recaptador de dopamina (v. cap. 15). La anfetamina también bloquea la recaptación de estos neurotransmisores y, además, es capaz de penetrar en la terminación y provocar la liberación de dopamina y noradrenalina. También puede activar directamente receptores adrenérgicos pre y postsinápticos.

La cocaína y las anfetaminas producen su euforia característica mediante un aumento de la actividad de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Se cree que estos efectos son el resultado de la interacción simultánea de las vías serotonérgicas y catecolaminérgicas. Los psicoestimulantes objeto de abuso tienen en común el hecho de que estimulan estas vías.

El consumo crónico de cocaína o anfetaminas ocasionaría supersensibilidad de los receptores D_2 postsinápticos y otras disfunciones neurofisiológicas que explicarían fenómenos que se observan en la abstinencia, como el anhedonismo y la depresión. Este proceso neuroadaptativo afecta principalmente las vías dopaminérgicas de estructuras límbicas y olfatorias, y de forma secundaria las vías relacionadas con éstas.

La administración de cocaína o anfetamina produce una elevación del humor y un aumento de la energía y del estado de alerta, que se acompañan con una disminución del apetito y de la sensación subjetiva de cansancio. También disminuye el sueño, sobre todo en su fase REM. Provoca un aumento general de la actividad psicomotora, mejorando la realización de tareas simples y repetitivas. Se experimenta, en definitiva, un incremento subjetivo de las capacidades y las habilidades. A medida que la reacción eufórica desaparece, se experimenta una sensación de disforia y decaimiento, más pronunciada cuanto más rápidos e intensos han sido los efectos. Este cuadro disfórico se acompaña del deseo de volver a experimentar los efectos.

A nivel central, la cocaína y las anfetaminas también pueden producir nerviosismo, agitación, temblor, fiebre, insomnio, confusión y, en algunos casos, estados de ideas delirantes y de pánico, no siendo infrecuente las ideas paranoides. A nivel periférico, los psicoestimulantes ejercen efectos adrenérgicos de carácter α y β. Producen taquicardia, hipertensión sistólica y diastólica, vasoconstricción, midriasis, aumento de la glucemia y de la temperatura, constricción de esfínteres y enlentecimiento de la función digestiva.

La anfetamina estimula la actividad del centro respiratorio, presentando además acción anticinetósica. La cocaína prolonga la euforia del alcohol y mejora algunos de sus efectos depresores; sin embargo, potencia sus acciones cardíacas y empeora el rendimiento psicomotor, aunque parezca paradójico; la cocaína tiene además propiedades anestésicas locales.

1.4. Características de la dependencia

La mayoría de personas que consumen estas sustancias lo hacen de forma instrumental, ocasional e incluso de forma regular sin problemas. Sin embargo, algunos consumidores pierden el control sobre este consumo y desarrollan graves problemas. El paradigma clínico de la pérdida de control serían episodios de consumos exagerados o atracones *(binges).* Entre los factores que predisponen al consumo problemático destacan las pautas de consumo y la disponibilidad del psicoestimulante en cuestión.

En cuanto a las pautas de consumo se refiere, lo importante es el cambio en la vía de administración. Aunque se puede ser dependiente utilizando solamente cocaína esnifada, pasar a consumir por vía inhalatoria o intravenosa manifiesta o condiciona la aparición de una dependencia grave. Al igual que con otras sustancias, en el espectro del consumo de psicoestimulantes cabe distinguir, pues, entre el consumo ocasional y el período de transición a consumos de alta intensidad o de pérdida del control sobre el consumo.

A diferencia de lo observado con el alcoholismo o la dependencia de heroína, el uso crónico de psicoestimulantes se caracteriza por unas etapas de consumo de carácter cíclico, las denominadas crisis tóxico-letárgicas. En estos ciclos pueden llegar a distinguirse tres etapas: *a)* la primera, tras los mencionados episodios de consumo exagerado sin control, se caracterizaría por una disforia aguda con posterior quiebra o derrumbamiento psicofisiológico; durante la quiebra se presentan crisis de hiperfagia e hipersomnolencia; *b)* a esta etapa sigue otra de disfunción emocional o síndrome abstinencial propiamente dicho, en la que la sintomatología típica es la disforia y la anhedonía, la pérdida de la capacidad para

percibir una recompensa o satisfacción, lo que suele ocasionar gran falta de motivación. Aún hoy es controvertido precisar la naturaleza del síndrome abstinencial de psicoestimulantes, porque se trata de un nuevo paradigma que no sigue los modelos de abstinencia descritos clásicamente para otras sustancias, y *c)* la tercera etapa de disfunción se caracteriza por la aparición de un deseo apremiante e intermitente de volver a tomar psicoestimulantes, crisis que sería la expresión de la denominada sensibilización comportamental.

Desde el punto de vista conductual, el tratamiento de las personas dependientes de psicoestimulantes es, en líneas generales, similar al que se realiza en otras dependencias.

Ninguna medicación sirve claramente para el tratamiento de la dependencia por estimulantes; no obstante, determinadas subpoblaciones se pueden beneficiar de algunos tratamientos. No existen antagonistas específicos; se han ensayado algunas sustancias (como la bromocriptina, la buprenorfina y el flupentixol) como posibles inhibidores del deseo de consumo de cocaína, pero los resultados han sido poco alentadores; a nivel experimental se está desarrollando un anticuerpo con actividad enzimática que destruiría la cocaína circulante.

Es necesario tratar adecuadamente la sintomatología psiquiátrica asociada, sobre todo la de carácter depresivo. Para ello se utilizan antidepresivos tricíclicos, del tipo de la imipramina, o el litio. El fundamento de este tratamiento parece que consiste en la hiposensibilidad que produce en los autorreceptores dopaminérgicos y que contrarresta la hipersensibilidad originada en los receptores D_2 postsinápticos por la administración crónica del psicoestimulante.

Junto a los trastornos de la abstinencia a menudo existen problemas familiares, económicos, legales y sociales, que también requieren asistencia. Una minoría puede sufrir accidentes estando intoxicado o realizar intentos de suicidio.

1.5. Toxicidad aguda y crónica

Dosis altas de psicoestimulantes ocasionan los signos típicos de la hiperestimulación simpática: sequedad de boca, sudoración, midriasis, tensión muscular e hiperreflexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, hipertensión, cefalea, dolor torácico, ataxia y movimientos anormales de la mandíbula (bruxismo). También se producen estados extremos de excitación y activación psicomotora, en los que puede observarse lenguaje prolijo o confuso, ansiedad y comportamientos estereotipados y repetitivos; también pueden presentarse ideas delirantes pasajeras. Los cambios durante la intoxicación remedan, en cierto sentido, a cuadros de manía o hipomanía, con impulsividad, grandiosidad, generosidad atípica o crisis de hipersexualidad. Durante la intoxicación pueden emprenderse irreflexivamente acciones con posteriores consecuencias económicas y psicosociales adversas.

Conforme la dosis y la duración de la administración de psicoestimulantes aumentan, la euforia puede convertirse en disforia; pueden desencadenarse crisis de ansiedad (tipo ataque de pánico) y en intoxicaciones graves pueden aparecer cuadros de psicosis tóxicas, episodios de carácter delirante con alucinaciones de predominio táctil que remedan los brotes agudos de la esquizofrenia paranoide. En casos extremos, particularmente en consumidores de *crack*, puede generarse violencia por comportamiento agresivo; estos casos, generalmente, suelen remitir tras la administración de haloperidol.

La toxicidad más común de los psicoestimulantes es la cardiovascular; la aparición de formas fumables de psicoestimulantes ha aumentado el riesgo de complicaciones tanto o más graves, como infarto de miocardio, muerte súbita por paro respiratorio o cardíaco y accidentes vasculares cerebrales. Esnifar cocaína se asocia con mayor frecuencia de sinusitis, irritación y hemorragia de la mucosa nasal. El empleo de la vía parenteral conlleva un riesgo elevado de contraer enfermedades infecciosas, sobre todo hepatitis y sida. Además, el consumo de cocaína por mujeres embarazadas se ha asociado a irregularidades placentarias, placenta previa y nacimiento de niños con bajo peso.

2. Otros psicoestimulantes

2.1. Metilenodioxianfetaminas

Algunas variantes de la anfetamina sintetizadas a principios de este siglo, y desechadas comercialmente por sus efectos, forman parte en la actualidad de las denominadas **drogas de síntesis** o **de diseño.** Entre ellas destacan la **MDMA** o *éxtasis* (metilenodioximetanfetamina), la **MDA** o *píldora del amor* (metilenodioxianfetamina) y la **MDE** o *Eva* (metilenodioxietilanfetamina). Se trata de compuestos cuyos efectos predominantes son de tipo anfetamínico, pero también presentan efectos sobre la percepción, es decir, con un perfil a medio camino entre un psicoestimulante y un alucinógeno. En general, las sustancias de este grupo son bastantes similares entre sí.

El patrón de consumo más frecuente es el experimental o recreativo. Se administran por vía oral en gran variedad de presentaciones; en las pastillas circulantes se han encontrado —a veces en exclusiva— anfetaminas, cafeína y efedrina. Su consumo suele asociarse al de alcohol y otras sustancias. La MDMA y las otras sustancias de este grupo producen una percepción alterada del tiempo, alucinaciones visuales a dosis altas y mayor conciencia de las emociones, existiendo euforia, locuacidad y sensación de tranquilidad.

Entre las sensaciones subjetivas descritas más frecuentemente tras su consumo se encuentran una capacidad mayor de interactuar con otras personas y un menor sentimiento de separación o de alienación de los otros. Por ello, en ocasiones este grupo ha recibido el nombre de *entactógenos* y se ha propuesto, aunque no se ha demostrado, que podrían ser útiles en la entrevista psiquiátrica, en la que favorecerían la comunicabilidad. La síntesis clandestina de estas variantes anfetamínicas tuvo

gran auge en los años sesenta, en los que su consumo estaba principalmente vinculado a la obtención de experiencias místicas. Desde finales de los ochenta se han vuelto a poner de moda; quizá lo más importante es que se asiste a una reformulación cultural de los efectos percibidos: en la actualidad se hace hincapié en las propiedades estimulantes y su consumo no es ajeno al gusto por «vivir peligrosamente» y al comportamiento agresivo. Lo que en Inglaterra fue al principio el movimiento *House* o *Acid House*, en España se ha convertido en la *Ruta del Bakalao*, una moda juvenil asociada al consumo de estas pastillas (las *rulas*) y a su disfrute en discotecas al ritmo de variedades de música *tecno*, fundamentalmente la denominada *música máquina*.

Tras su ingestión producen frecuentemente taquicardia, aumento de la presión arterial, sequedad de boca, disminución del apetito y dolores musculares; a dosis mayores pueden ocasionar visión borrosa, agitación e hipertermia. Los síntomas de sobredosis son los de una hiperestimulación simpaticomimética central y periférica.

Comparado con su gran consumo, es poca la toxicidad descrita para estas variantes anfetamínicas: la mayor parte de los usuarios no presentan complicaciones agudas; no obstante, no son inocuas; a medida que ha crecido su consumo, se han ido describiendo más complicaciones. A nivel psiquiátrico, las reacciones adversas incluyen trastornos del tipo psicosis tóxicas y crisis de ansiedad (ataques de pánico). En varias de las muertes atribuidas a estas sustancias se ha observado hiperpirexia, colapso cardiocirculatorio y convulsiones, lo que concuerda con una sobredosis anfetamínica.

Las propiedades hipertérmicas constituyen una adversidad en los ambientes en los que, siguiendo la moda, se consumen actualmente las *pastillas* de variantes anfetamínicas. Al ambiente caldeado de las discotecas se le suma la hiperactividad de aquellos consumidores que, bajo los efectos de la psicoestimulación, bailan horas seguidas, reponiendo inadecuadamente la pérdida de fluidos solamente a base de agua. En estas circunstancias puede desarrollarse un síndrome del tipo «golpe de calor» que a veces requiere la asistencia médica urgente del afectado. En casos graves, el cuadro clínico puede complicarse por la aparición de hipertermia maligna, convulsiones y un cuadro evolutivo de rabdomiólisis, coagulopatía y fracaso renal que puede tener un desenlace fatal.

Algunas personas que consumen MDMA describen una resaca el día posterior al consumo que se caracteriza por insomnio, fatiga, somnolencia, dolor mandibular al apretar los dientes, pérdida de equilibrio y dolores de cabeza.

La mayor preocupación que existe en la actualidad sobre su toxicidad es que a nivel cerebral, tanto en roedores como en primates (y a dosis no mucho más altas que las consumidas habitualmente por los seres humanos), producen degeneración de las neuronas serotonérgicas. De hecho, la MDMA está comercializada para fines experimentales y se utiliza como toxina cerebral serotonérgica. Puesto que la serotonina participa en multitud de funciones cerebrales, como el estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, el apetito y el control de impulsos, se sospecha que la afectación crónica y subclínica del sistema serotonérgico *podría* ser responsable de una sintomatología inespecífica en estas esferas.

2.2. *Catinona*

Es un simpaticomimético indirecto con propiedades farmacológicas semejantes a la anfetamina; es una sustancia lábil, que se transforma fácilmente en catina (seudonorefedrina), cuyos efectos psicoestimulantes son mucho menores. La catinona es el alcaloide principal del *khat (Catha edulis)*, arbusto que se cultiva en la península arábiga y en ciertas zonas del este de África, regiones en las que el consumo de *khat* es un hábito social. El *khat* se mastica, se fuma o se ingiere en forma de infusiones o bebidas refrescantes.

El *khat* se ha utilizado como remedio antifatiga y para mitigar el hambre al menos desde hace siete siglos; hoy día persiste, más minoritariamente, su consumo para aumentar el rendimiento laboral (p. ej., en conductores profesionales). Sin embargo, en la actualidad, lo más frecuente es su consumo —generalmente, por varones— en un contexto social en que actúa como factor de integración y de interacción; cada persona mastica 100-200 g de tallos de *khat,* lo que requiere la ingestión conjunta de abundantes cantidades de bebidas. También existen otras pautas de consumo menos rituales y más minoritarias asociadas al consumo de alcohol y otras sustancias.

El *khat* da lugar a una estimulación general, comparable aunque inferior a la de las anfetaminas: produce euforia, insomnio, hipertermia, midriasis y anorexia; también produce una estimulación simpática cardiovascular; muchos de sus consumidores padecen estreñimiento crónico debido al elevado contenido en taninos de las hojas; se han descrito casos de psicosis tóxicas por *khat.* Puede generar dependencia; existen personas que por su consumo desatienden necesidades vitales y obligaciones familiares y profesionales, gastando todo el presupuesto familiar en su adquisición. Probablemente, muchos de sus efectos deletéreos están limitados por el volumen de material que se debe masticar y por la necesidad de que éste sea fresco.

Tabla 33-3. Contenido aproximado de cafeína de diversos preparados

Producto	Contenido de cafeína (mg)
Café (150 ml)	60-120
Café descafeinado	2-4
Té (150 ml)	30-70
Bebidas de cola (330 ml)	40-50
Chocolate líquido (200 ml)	4-5
Tableta de chocolate (40-50 g)	25-35

2.3. *Cafeína*

La cafeína es un psicoestimulante poco adictivo; su consumo está muy extendido por todo el mundo. Es el principal ingrediente psicoactivo del café, del té y de las bebidas de cola; también se encuentra en el cacao y en el chocolate (tabla 33-3). La cafeína se absorbe bien por vía oral; la concentración máxima se alcanza a los 30-45 min de la ingesta. Su semivida es de 3 horas y es metabolizada en el 90 %.

Químicamente, la cafeína es 1,3,7-trimetilxantina. Su mecanismo de acción es el de las xantinas (v. cap. 42), presentando sus mismas acciones diuréticas, inotrópicas y cronotrópicas, broncodilatadoras y de aumento de la secreción ácida gástrica. Sus acciones reforzadoras y psicoestimulantes al parecer son debidas a la liberación central, sobre todo a nivel mesolímbico, de catecolaminas.

Aunque es un tema poco estudiado, es posible que el cacao y el chocolate tengan ciertas acciones reforzadoras. Esto, que habitualmente se ha atribuido a sus cualidades sensoriales (sabor, textura, etc.) o a la influencia de recompensas orales infantiles, también podría estar justificado por su contenido en cafeína, en precursores de catecolaminérgicos y serotonérgicos y, según se ha descrito recientemente, por su contenido en anandamida, el ligando endógeno del receptor cannabinoide.

En general, la cafeína disminuye el cansancio y la fatiga, pudiendo aumentar la capacidad de realización de determinadas tareas. Dosis altas pueden producir inquietud, nerviosismo, excitación, insomnio, rubefacción facial, taquicardia, diuresis y problemas digestivos. En la intoxicación se observan contracciones musculares, logorrea y pensamiento acelerado, arritmias cardíacas y agitación psicomotora. Existen notables diferencias en la sensibilidad a la cafeína: mientras que algunas personas manifiestan gran tolerancia otras, en cambio, son muy sensibles a sus efectos.

Se ha descrito la aparición de un síndrome de abstinencia, más frecuente en grandes consumidores de café, caracterizado por sensación de fatiga y letargia con bostezos, cefaleas, irritabilidad y náuseas. La mayor parte de los consumidores de cafeína pueden reducir o interrumpir su consumo sin especiales dificultades.

IV. ALUCINÓGENOS

1. Definición y clasificación

Bajo este epígrafe se incluye a un grupo heterogéneo de sustancias capaces de provocar alteraciones sobre los mecanismos cerebrales responsables de percibir, valorar e interpretar la información sensorial recibida. Para denominarlas, en farmacología se utilizan indistintamente los términos alucinógeno o psicomimético, a sabiendas de que no resumen satisfactoriamente sus propiedades predominantes. Desde otras perspectivas, se las llama psicodislépticas, psicodélicas, enteógenas o visionarias.

Los alucinógenos son sustancias, naturales o sintéticas, que milenariamente han formado parte —y aún hoy continúan haciéndolo— de rituales religiosos y ceremonias mágicas en numerosas culturas. Aun cuando no se caracterizan por su capacidad para generar dependencia, su uso en el mundo occidental casi siempre está asociado al consumo de otras sustancias capaces de producirla. El estudio adecuado de su farmacología no es sencillo ya que, generalmente, se trata de brebajes u extractos obtenidos de plantas, cuya ingesta comporta el análisis simultáneo de varios principios farmacológicos con acciones distintas entre sí.

Los alucinógenos se clasifican en función de su estructura química y de su similitud con determinados neurotransmisores del SNC.

a) Grupo relacionado con el ácido lisérgico, núcleo de los alcaloides del cornezuelo del centeno (v. cap. 16). El producto alucinógeno prototípico y mejor estudiado es la **lisérgida,** o **dietilamida del ácido lisérgico,** o **LSD-25** o simplemente **LSD** (fig. 33-9); descubierto por Hoffman en 1943, es el compuesto de referencia para el estudio de los efectos farmacológicos de los alucinógenos.

b) Sustancias relacionadas estructuralmente con las catecolaminas. La **mescalina** es el alcaloide principal del cactus peyote y presenta unos efectos comparables a los de la LSD, en los que predominan las acciones simpaticomiméticas. La **elemicina** y la **miristicina** se encuentran en la nuez moscada; sólo presentan propiedades psicomiméticas a dosis muy elevadas. Las metoxianfetaminas son variantes anfetamínicas con propiedades alucinógenas cuya síntesis clandestina y consumo resurgió en los años sesenta y setenta; entre ellas destacan la **PMA** y los isómeros de la **DMA** (p-metoxi y dimetoxi-anfetaminas) y la **DOM** o «STP» (dimetoximetanfetamina), probablemente la anfetamina alucinógena más característica de todo este grupo.

c) Alucinógenos varios, naturales o sintéticos, cuya estructura química está íntimamente relacionada con la serotonina. Destacan los derivados indólicos o de la triptamina, entre los que se encuentran la **psilocibina** y la **psilocina,** principios activos de diversos hongos (del género *Psylocibe*, *Stropharia* y *Paneolus*); la **bufotenina** (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) y algunos análogos que se encuentran en las semillas de determinadas leguminosas sudamericanas. El auge de la síntesis química clandestina durante los años sesenta introdujo en el mercado otros análogos de la triptamina de origen sintético: **DMT** (N,N-dimetiltriptamina) y **DET** (N,N-dietiltriptamina). Con una estructura química distinta están los alcaloides de la harmala: **harmina, harmalina, harmalol,** que son algunos de los principios activos de las bebidas alucinógenas sudamericanas llamadas *Ayahuasca* (o *Caapi* o *Yagé*), que se preparan con especies de la liana selvática *Banisteria*; también es rica en estos alcaloides la *Peganum harmala*, planta originaria de África y de las estepas rusas, sirias e indias. La acción fundamental de estos alcaloides es inhibir la enzima MAO A; lo que realmente hacen es potenciar los efectos de la DMT que contienen las hojas de otras plantas (como la *Psychotria viridis* o la *Diplopterys cabrerana*) que siempre se mezclan en el brebaje de la ayahuasca. Otros derivados triptaminérgicos de interés son la **ibogaína,** alcaloide de las raíces y granos de la especie africana *Tabernanthe iboga*, y el **ácido iboténico** y el **muscimol,** principios activos con propiedades alucinógenas de la seta *Amanita muscaria*.

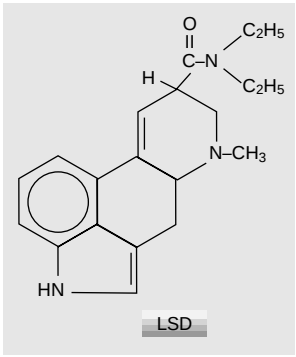


Fig. 33-9. Estructura química de la LSD.

2. LSD

2.1. Propiedades farmacológicas

El descubrimiento de la LSD estuvo acompañado de grandes expectativas acerca del manejo de determinados trastornos mentales, sobre todo de las psicosis. En un principio se pensó que la LSD remedaba exactamente la propia enfermedad mental, de forma que podía permitir un rápido y adecuado acceso a la conciencia oculta del individuo, motivo por el cual la LSD fue comercializada (Delysid). Su escaso éxito terapéutico determinó su retirada comercial y su prohibición internacional. Su síntesis clandestina y consumo con fines recreativos se extendió notablemente durante los años sesenta y setenta en el entorno del movimiento *hippy*. Su uso ha disminuido en los últimos 20 años, aunque todavía permanece en determinados ambientes.

Aunque en sistemas periféricos la LSD se comporta como un antagonista serotonérgico, en el SNC actúa como agonista parcial de los receptores 5-HT_2, tanto pre como postsinápticos, pudiendo causar efectos propios de los sistemas serotonérgicos centrales, así como inhibir la activación de neuronas serotonérgicas de los núcleos del rafe. Los subtipos de receptores 5-HT_2 implicados en esta acción son el 5-HT_{2A} y el 5-HT_{2C}. La ketanserina (v. cap. 19) bloquea algunos de los efectos específicos de la LSD. La LSD activa también receptores dopaminérgicos. Todas estas acciones al parecer ocasionan un desequilibrio funcional a diversos niveles (áreas corticales, sistema límbico, etc.), contribuyendo a distorsionar su acción integradora.

La LSD produce alteraciones en varias funciones psicológicas:

a) En la *percepción* (sinestesias), sobre todo en la esfera de lo visual y en la concepción subjetiva del tiempo. Los objetos del entorno cobran un interés inusitado, aumenta exageradamente la sensibilidad acerca de nimios detalles, pueden aparecer distorsiones en las formas y en los contornos de los objetos que se visualizan («se oye el color y se ve el sonido»). Se trata de un estado de hipersensibilidad en que se desarrollan ilusiones e incluso seudoalucinaciones.

b) En el *umbral emocional* frente a los estímulos externos, por ejemplo, puede aumentar la capacidad de sugestión, de manera que cualquier asunto de carácter ordinario puede percibirse con un simbolismo extraordinario; de ahí la importancia que siempre se ha atribuido a la presencia de un «conductor» experimentado, ya que la labilidad emocional generada por la LSD puede ocasionar que algunos consumidores pasen fácilmente de un estado depresivo a un estado hipomaníaco.

c) En la *organización del pensamiento*, siendo característica la profusión atolondrada de ideas que el individuo se ve incapaz de verbalizar ordenadamente y que frecuentemente son referidas como una percepción trascendental de la experiencia. Todos estos efectos dependen del estado emocional previo de la persona y del entorno en que se produce la experiencia.

La LSD ejerce acciones de carácter simpático y anticolinérgico, como midriasis (principal signo de intoxicación), taquicardia, piloerección, temblores e hiperreflexia, así como aumento de la tensión muscular, ligera pirexia, incoordinación y ataxia.

La LSD se absorbe bien por el tubo digestivo; sufre hidroxilación y conjugación hepática. Su semivida es de unas 3 horas, pero sus efectos son más prolongados: tras la ingesta de una dosis única de 20-100 µg (la LSD destaca por su gran potencia) aparecen al cabo de unos 30-90 min, tienen su máximo unas 3-5 horas después de la ingesta y posteriormente van declinando, pudiendo durar de 8 a 12 horas.

2.2. Efectos indeseables y efectos crónicos

Los cambios en la organización del pensamiento causados por la LSD pueden derivar hacia verdaderas crisis de despersonalización durante las cuales los individuos pueden experimentar trastornos agudos de ansiedad y requerir asistencia psiquiátrica de urgencias. En general, estas crisis son autolimitadas y responden a la tranquilización verbal y al uso de benzodiazepinas. Además de estas reacciones de pánico (*bad trips* o «malos viajes»), el consumo crónico de LSD puede conllevar la aparición de problemas psiquiátricos de carácter permanente; se han descrito psicosis esquizoafectivas prolongadas, generalmente en personas especialmente vulnerables o con antecedentes psicóticos previos. También se han descrito unos trastornos perceptuales característicos, denominados *flashbacks*, consistentes en recidivas espontáneas de las imágenes visuales o auditivas y de algunos aspectos de la experiencia, sin necesidad de la sustancia.

El consumo continuado de LSD provoca gran tolerancia a los efectos psicológicos. Existe tolerancia cruzada entre los diversos alucinógenos, pero no con las anfetaminas y los cannabinoides. Los alucinógenos del tipo LSD parece que carecen de acciones reforzadoras en otras especies. En la especie humana, en general, no ocasionan pautas de uso continuado durante períodos prolongados; lo más común consiste en consumos esporádicos, separados por intervalos de semanas o meses, en los que se fuma *Cannabis* con relativa frecuencia. El cese del consumo de alucinógenos no produce sintomatología de abstinencia.

3. Fenciclidina

La fenciclidina (*PCP* o *polvo de ángel*) no suele encuadrarse habitualmente en el grupo de los alucinógenos ya que presenta un amplio espectro de efectos subjetivos difícilmente clasificables. Apenas se consume en Europa; se inyecta por vía intravenosa, se fuma o se ingiere por vía oral.

La PCP se fija con alta afinidad a unos lugares de fijación situados en el receptor glutamatérgico del tipo NMDA, bloqueándolos. A dosis bajas produce euforia, locuacidad y farfulleo, ataxia, náuseas, vértigo, nistagmo, debilidad y movimientos estereotipados. Es frecuente la aparición de episodios confusionales y agresivos transitorios (con agitación psicomotora, beligerancia e impulsividad). Mayores dosis provocan cambios en la percepción, desorganización del pensamiento y sensaciones de irrealidad. Dosis aún más altas producen analgesia, amnesia y coma. La intoxicación grave es potencialmente mortal y en ella puede observarse hiperpirexia, rigidez muscular, convulsiones, hipertensión grave, hemorragia intracerebral y depresión respiratoria; se trata sintomáticamente.

Al igual que con los alucinógenos, las reacciones adversas parece que son más frecuentes en individuos con trastornos mentales previos. Además de las reacciones adversas mencionadas, algunas de las cuales pueden persistir después de la intoxicación, también puede producir psicosis tóxicas. Tiende a ser usada irregularmente, aunque existe un pequeño porcentaje de consumidores diarios. No se ha demostrado claramente desarrollo de tolerancia ni aparición de abstinencia.

V. NICOTINA

1. Importancia y características de su consumo

El consumo de tabaco constituye uno de los principales problemas sanitarios de nuestra sociedad. En España, el 30-40 % de la población adulta es fumadora crónica y gracias a una publicidad específica y agresiva prácticamente la misma cifra de jóvenes lo son. Paradójicamente, uno de los grupos con mayor índice de tabaquismo en nuestro país es el de los profesionales sanitarios. La nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco; los cigarrillos y los demás preparados tabáquicos pueden ser considerados *instrumentos* para la administración de nicotina.

El humo del tabaco, además de la nicotina, contiene varios miles de productos, algunos de los cuales son altamente tóxicos. La composición del humo depende no sólo del tipo de tabaco, sino de múltiples factores, como son la profundidad de inhalación, la temperatura de combustión, la longitud del cigarrillo, la porosidad del papel y la existencia de aditivos y filtros. La adicción al tabaco y la mayor parte de la enfermedad cardiovascular derivada del consumo de tabaco se debe a la nicotina; la mayor parte de las enfermedades orgánicas no cardiovasculares se deben al monóxido de carbono y al *alquitrán*; se denomina alquitrán al residuo sólido que queda tras eli-

minar la nicotina y la humedad. En el humo del tabaco se distingue entre corriente principal, que es el humo ingerido por el fumador, y corriente secundaria o lateral, que es el humo producido entre las diversas *caladas*; al variar la temperatura de combustión, sus componentes no son los mismos y difieren también en su toxicidad.

2. Acciones centrales

La primera vez que se fuma, la experiencia suele ser desagradable, pudiendo aparecer lipotimia, náuseas y vómitos. La presión de grupo y otros condicionantes favorecen la continuación del consumo, desarrollándose rápidamente tolerancia a estos efectos desagradables.

La nicotina a nivel cerebral es estimulante: produce un patrón de alerta en el EEG, mejora las pruebas de ejecución motora y sensorial, facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. Muchos de los efectos que perciben los fumadores (relajación, ayuda a *despejarse* y a concentrarse, mejoría de la atención y el tiempo de reacción) se deben en gran parte a una reversión de la abstinencia nicotínica, detectable sobre todo al levantarse por la mañana tras el período nocturno de privación.

A nivel cardiovascular, en parte por liberación de catecolaminas adrenales, la nicotina produce taquicardia, aumento de la presión arterial, de la contractilidad cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno; también produce vasoconstricción periférica.

Algunos fumadores refieren que fumar les mejora la depresión y otros trastornos afectivos; de hecho, al dejar de fumar aparecen en ocasiones episodios depresivos. Las personas con trastornos depresivos fuman más y entre los fumadores hay mayor prevalencia de trastornos depresivos. Es posible que, al igual que algunas personas utilizan el alcohol para calmar su ansiedad, algunos fumadores usen el tabaco para aliviar sus trastornos del ánimo.

A nivel celular, la nicotina produce excitación neuronal por producir la abertura de los receptores colinérgicos nicotínicos (v. cap. 17). El receptor nicotínico es una canal de cationes receptor-dependiente compuesto por 5 subunidades (3 de tipo α y 2 de tipo β). Hay gran diversidad de receptores nicotínicos: los diversos receptores tienen distinta distribución y presentan diferentes conductancias para el sodio y el calcio, así como una sensibilidad diferente a los distintos agonistas nicotínicos. El receptor neuronal predominante es el $\alpha_4\beta_2$, que representa más del 90 % de la fijación de alta afinidad. Aunque el efecto principal de la nicotina es la activación de los receptores nicotínicos, la activación prolongada de éstos da lugar a una desensibilización, con bloqueo de la transmisión sináptica. Se ha propuesto que el efecto global de la nicotina podría reflejar un equilibrio entre la activación y la desensibilización de los receptores nicotínicos. La diversidad de receptores nicotínicos y la doble acción activadora/desensibilizadora podría explicar los múltiples efectos de la nicotina y ser objetivo de terapias específicas con agonistas o antagonistas.

3. Dependencia

El tabaquismo puede definirse como una nicotino-dependencia: poco después de intentar reducir o eliminar el consumo de tabaco, la mayoría de los fumadores vuelven a sus niveles habituales de consumo; quienes buscan tratamiento por su adicción a la heroína, cocaína o alcohol refieren que dejar fumar les resulta al menos tan difícil como abandonar estas sustancias. Además de su acción en los circuitos cerebrales de recompensa, donde se ha comprobado que la nicotina aumenta la dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*, diversos efectos, como la facilitación de la memoria o de la atención, la disminución de la irritabilidad o del estrés, la modulación del estado anímico y la capacidad de alterar el apetito y de suprimir el aumento de peso pueden actuar como reforzadores. No obstante, estos efectos pueden ser incidentales a la acción reforzadora primaria. Muchos grandes fumadores ajustan inconscientemente su concentración de nicotina dentro de límites relativamente estrechos: con cigarrillos de alto contenido de nicotina, fuman un número menor y/o dan menos caladas (o menos profundas), haciendo lo contrario cuando los cigarrillos son bajos en nicotina. Fumar produce un alivio inmediato de la sintomatología de abstinencia nicotínica, sea ésta sutil o florida, lo cual puede ejercer también una notable influencia reforzadora en algunas personas.

Aunque por sus características farmacocinéticas los cigarrillos son los productos con mayor adictividad, cualquier producto que contenga nicotina, incluso los que se utilizan para dejar de fumar, puede generar dependencia; la capacidad de hacerlo depende de la vía de administración y de su contenido en nicotina.

4. Características farmacocinéticas

La nicotina es un alcaloide líquido de carácter básico ($pK_a = 8,5$). Su absorción depende del pH de la formulación: en los cigarros puros y pipas, que son de carácter alcalino, la nicotina está menos ionizada y se absorbe más por la mucosa orofaríngea sin necesidad de que el humo sea *tragado* (inhalado); en cambio, en los cigarrillos, el humo —más ácido— tiene que ser inhalado, absorbiéndose la nicotina en el pulmón. La absorción pulmonar y consiguiente llegada de la nicotina al cerebro es muy rápida, lo que contribuye a sus acciones reforzadoras. En las preparaciones alcalinas, la acción irritante de la nicotina es también mayor, por lo que los niveles sanguíneos de nicotina son habitualmente menores en los fumadores de cigarros puros y pipas. Esto explica que en ellos el tabaco produzca más toxicidad local y menos toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos.

La nicotina sufre un gran fenómeno de primer paso hepático; atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Es metabolizada en parte en el pulmón y en el 90 % en el hígado. Su semivida es de 1-2 horas. Su principal metabolito, la cotinina, tiene una semivida de 16-20 horas y se elimina por la orina; se utiliza como marcador de exposición, tanto directa como indirecta.

Los fumadores metabolizan con mayor rapidez una amplia variedad de sustancias, como la teofilina, el propranolol, la imipramina y la cafeína; en quienes han dejado de fumar recientemente, el café presenta mayores efectos, pudiendo ser responsable de parte de la excitación, ansiedad e insomnio que se observa.

5. Toxicidad crónica

En nuestro medio el consumo de tabaco es la principal causa de morbilidad y mortalidad prevenible; se le atribuye el 15-20 % del total de muertes. La tasa general de mortalidad de los fumadores de un paquete diario es el 70 % más alta que la de los no fumadores; en los fumadores de dos o más cajetillas diarias, la tasa llega a ser el doble. Este exceso de mortalidad se correlaciona con el número de cigarrillos, los años del hábito y la profundidad de la inhalación. Dejar de fumar disminuye este riesgo: esta disminución se observa ya desde el primer año; diez años después del cese, la tasa de mortalidad de ex-fumadores y de no fumadores es similar.

Los fumadores presentan un riesgo mucho más elevado de padecer cáncer de pulmón, que es el cáncer más frecuente en los países industrializados. También es mayor su riesgo de sufrir cáncer laríngeo, oral, esofágico, pancreático y vesical. Fumar es la principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema), con la morbilidad y la mortalidad que conlleva. Fumar es también uno de los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, así como de accidente cerebrovascular; agrava también la isquemia periférica. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es mayor en fumadores.

El consumo de tabaco durante el embarazo reduce significativamente el peso de la descendencia al nacer: el feto recibe menos oxígeno por la vasoconstricción nicotínica de los vasos placentarios y por la mayor cantidad de monóxido de carbono presente en la sangre materna. También están aumentados el riesgo de aborto espontáneo, muerte perinatal y muerte súbita del lactante. La exposición crónica de un no fumador al humo del tabaco aumenta el riesgo de padecer procesos respiratorios agudos, síntomas respiratorios crónicos y quizá cáncer de pulmón. Esto es particularmente evidente en niños.

6. Síndrome de abstinencia nicotínica

La mayor parte de los fumadores presenta sintomatología de abstinencia al dejar de fumar. Los síntomas comienzan ya el primer día, alcanzan su mayor intensidad el segundo o el tercero; el 40 % de los fumadores continúa presentando síntomas al cabo de un mes. Algunos síntomas, como el aumento del apetito y los deseos de fumar, pueden persistir durante meses. La intensidad del síndrome de abstinencia varía mucho entre las diversas personas y casi todos sus síntomas se deben a la ausencia de nicotina, como se comprueba al aplicar nicotina por vías alternativas (chicles o parches).

Además del deseo de fumar, tras el cese del consumo de tabaco se observa ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad en la concentración. También son comunes el aumento del apetito y el insomnio. A veces, los fumadores se quejan de cefaleas o trastornos intestinales. Objetivamente se detectan cambios en el EEG, disminución en el rendimiento de pruebas de vigilia o en tareas que exigen coordinación psicomotora y aumento en la hostilidad. También se observa bradicardia, disminución de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y cortisol.

Tabaco y peso corporal. En general, los fumadores pesan unos 3-4 kg menos que los no fumadores y al dejar de fumar, tienden a recuperar esta cantidad. Estos datos son globales y así, mientras que más de la mitad ganan menos de 3 kg, el 15 % puede sobrepasar los 8 kg. Dada la importancia que actualmente tiene en nuestra sociedad poseer una figura muy estilizada, se piensa que éste es uno de los factores que más influye en que determinadas personas —sobre todo, mujeres— adquieran el hábito tabáquico y sean especialmente reticentes a abandonarlo. Este incremento de peso es muy difícil de evitar. Fundamentalmente se debe a un aumento en la ingesta calórica (de unas 250-300 kcal/día), que a partir del primer mes va volviendo a los valores basales; en menor grado es ocasionado por una disminución de la tasa metabólica basal. A pesar del aumento de peso, el patrón de grasa corporal que se observa es más fisiológico: mejora el índice cintura-cadera y, sin variar el colesterol total, se elevan las lipoproteínas de alta densidad.

7. Tratamiento de la dependencia

El tratamiento del tabaquismo requiere el cese drástico del hábito de fumar. La mayor parte de los que han dejado de fumar lo han conseguido sin ayuda especial. Otros, en cambio, requieren ayuda especial, sobre todo durante las primeras 8-12 semanas de abstinencia, que son las más críticas para evitar la recaída.

Los programas que se organizan conjugan diversas técnicas. Los programas más eficaces son los que utilizan una técnica conductual junto con terapia sustitutiva con nicotina (parches o chicles). La terapia sustitutiva de nicotina dentro de programas con apoyo psicosocial consigue doblar las tasas de abstinencia a largo plazo (pasan del 15 al 30 %, aproximadamente). Aun así, esto implica que el 70 % de los que utilizan estos programas recaen. La utilización de la terapia sustitutiva con una mínima intervención de consejo (de unos 10 min) o incluso sin intervención consigue también incrementos en las tasas de abstinencia, aunque un poco menores. La utilización conjunta de chicles y parches parece que mejora la eficacia de cualquiera de los dos métodos aislados.

Aunque éste es un campo en continua evolución, en la actualidad se recomienda hacer los primeros intentos de abandono sin terapia sustitutiva y si hay recaídas, debe recurrirse posteriormente al tratamiento con terapia de sustitución. En aquellas personas en que han fallado los chicles y los parches pueden utilizarse inhaladores nasales de nicotina, recientemente introducidos en clínica.

Los chicles suelen contener 2-4 mg de nicotina cada uno; los mejores resultados parece que se consiguen con 2 mg/hora (4 mg/hora en fumadores muy dependientes) al menos durante 3 meses; el máximo de concentración plasmática se consigue a los 30 min y los niveles en sangre venosa son aproximadamente la mitad de los que se obtienen tras fumar cigarrillos; en sangre arterial, los niveles son 5-10 veces menores; la absorción de la nicotina de los chicles disminuye en un ambiente ácido (café y diversos zumos). Las reacciones adversas más frecuentes son do-

lor mandibular, sensación de quemazón e irritación faríngea.

Los parches dérmicos se usan durante 16 horas (con 15 mg de nicotina) o, más frecuentemente, durante 24 horas (21-22 mg); se aplican al levantarse. Los nicotinemias suelen ser la mitad de las que se obtienen en los fumadores de cigarrillos. Los tratamientos suelen durar unos 6-12 semanas y, en ocasiones, en las últimas semanas se usan dosis más bajas; el cese brusco no ocasiona síntomas de abstinencia significativos. Las reacciones adversas suelen ser menores e incluyen irritación dérmica (que disminuye variando la localización de los parches), insomnio y sueños vívidos (que podrían ser debidos a la abstinencia), y náuseas.

BIBLIOGRAFÍA

Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 285-298.

Adams IA, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1585-1614.

Altman J, Everitt BJ, Glautier S, et al. The biological, social and clinical basis of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996; 125: 285-345.

Arif A, Westermeyer J. *Manual of Drug and alcohol abuse. Guidelines for teaching in medical and health institutions*. Nueva York: Plenum Medical Book, 1988.

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 597-613.

Best SE, Oliveto AH, Kosten TR. Opioid addiction: recent advances in detoxification and maintenance therapy. *CNS Drugs* 1996; 6: 301-314.

Camí J. Farmacología y Toxicidad de la MDMA (Éxtasis). Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995.

Camí J. Psicoestimulantes: de la cocaína al éxtasis pasando por las anfetaminas. Madrid: Aguilar, 1996.

Camí J, Farré M. Farmacología de los alucinógenos. En: San L, Gutiérrez L, Casas M, ed. *Alucinógenos: la experiencia psicodélica*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.

Dinwiddie SH. Abuse of inhalants: a review. *Addiction* 1994; 89: 925-939.

Erstad BI, Cotugno CL. Management of alcohol withdrawal. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 697-709.

Farrell M, Ward J, Mattick R, et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ*, 1994; 309: 997-1001.

Flórez J. Cerebro: el mundo de las emociones y de la motivación. En: Mora F, ed. *El cerebro íntimo*. Barcelona: Ariel, 1996.

Goldstein A. *Adicción*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995.

Lader M. Anxiolytic drugs: dependence, addiction and abuse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 85-91.

Lago JA, Kosten TR. Stimulant withdrawal. *Addiction* 1994; 89: 1477-1481.

Levy M, Spino M. Neonatal withdrawal syndrome: associated drugs and pharmacological management. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 202-211.

34

Fármacos nootropos y neuroprotectores. Farmacología de las conductas anormales

J. Flórez y *M. Dierssen*

El contenido de este capítulo es atípico y probablemente polémico. Trata de temas «frontera» de extraordinario interés terapéutico y sociológico (y, por lo tanto, económico), sobre un terreno movedizo donde la posibilidad de objetivar resultados que justifiquen el empleo de un fármaco resulta con frecuencia un obstáculo difícilmente superable. La actitud más cómoda sería soslayar el tratamiento de estos temas en un libro de texto, como ocurre en la inmensa mayoría de los textos de farmacología, pero ello iría en perjuicio del estudiante y del estudioso que no cuenta con más fuentes informativas que los medios de comunicación o la información directamente proporcionada por el laboratorio farmacéutico.

Dada la naturaleza de los temas que deben tratarse, predomina la exposición de intentos, de futuribles y de hipótesis por desarrollar y comprobar, en un esfuerzo de abordar con lógica y crítica los indudables avances que la moderna neurofarmacología está realizando en estos campos. Al final, sólo la acción terapéutica sabiamente seguida y analizada por cada médico prescriptor constituirá el dictamen que consagre o deseche un producto presuntamente favorable. Ni la aceptación crédula ni el rechazo puritano y apriorístico favorecerán el avance en unos campos tan necesitados de soluciones terapéuticas firmes y seguras.

En la última parte del capítulo se aborda otro tema muy raras veces analizado: la terapéutica de las conductas anormales. Su base científica todavía es poco segura, pero el altísimo coste social que significa la conducta anormal en determinadas poblaciones merece que se le preste cierta atención y que se intente racionalizar la utilización de fármacos que pueden resultar eficaces.

I. FÁRMACOS NOOTROPOS

1. Concepto y consideraciones previas

El término nootropo fue acuñado por Giurgea en la década de los setenta para designar fármacos cuyas acciones experimentales no encajaban dentro de los patrones de acción de los psicofármacos conocidos hasta entonces. Son fármacos que al parecer actúan sobre las funciones cerebrales más evolucionadas: la *memoria* y el *aprendizaje,* como bases de la actividad inteligente, y la *sociabilidad,* es decir, aquellas funciones que mejor definen la calidad de vida de un ser humano.

Se supone que un nootropo debe servir para mejorar o facilitar la adquisición de la información, para incrementar la capacidad de retención y de evocación de dicha información y para facilitar la transferencia de la información, tanto entre ambos hemisferios como entre las diversas áreas corticales implicadas en dicha transferencia (corteza prefrontal, áreas asociativas e hipocampo).

Las razones para producir estos fármacos son varias:

a) Una vez que la terapéutica ha conseguido prolongar las expectativas medias de vida en los países desarrollados a más de 70 años, se aprecia la necesidad de contrarrestar las consecuencias del envejecimiento fisiológico y de la degeneración patológica del cerebro, que tanto inciden sobre la forma de vida de una persona.

b) El incontrolado descenso de la natalidad ha contribuido a agravar el desequilibrio ecológico natural de la población, inicialmente alterado por la intervención terapéutica, imponiendo así sobre una escasa población laboral el cuidado de una cada vez más numerosa población mermada en sus facultades.

c) La capacidad de salvar y mantener las funciones vitales después de traumatismos, trombosis, hemorragias e infecciones que afectan el cerebro no se acompaña de una recuperación completa de su función.

d) La deficiencia mental congénita o adquirida continúa esperando una acción terapéutica que mejore el funcionamiento cerebral.

El esfuerzo por desarrollar este tipo de fármacos es grande, pero cuenta con notables dificultades: la ausencia de modelos válidos, el desconocimiento de los mecanismos básicos que fundamentan los procesos de memoria y aprendizaje, el desconocimiento de los procesos de envejecimiento, la imposibilidad de influir racionalmente sobre mecanismos que no se conocen y la dificultad de realizar ensayos clínicos fiables en los que se valoren adecuadamente las funciones más afectadas.

Limitándonos a los procesos de memoria y aprendizaje, es preciso comprender que se componen de una sucesión de mecanismos diferenciados, cada uno de los cuales puede depender de un mecanismo psicobiológico y neuroquímico diferente. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que no hay equivalencia entre las distintas formas de alteración patológica, es decir, que los fallos de memoria, aprendizaje o información que observamos en procesos patológicos diferentes pueden deberse a mecanismos totalmente distintos. Por lo tanto, incluso si se demuestra que un fármaco es activo sobre un modelo cognitivo, sería irracional esperar que sirviera para cualquier tipo de alteración cognitiva. Piénsese que, sólo en el mecanismo de la memoria episódica o relacionada con la memoria reciente, se pueden distinguir los siguientes componentes de naturaleza psicobiológica distinta: atención, elaboración de la memoria, procesos de codificación para transformar los sucesos, procesos de recuperación o evocación y operaciones automáticas o elaboradas. Para cada uno de estos componentes del proceso de la información existen datos biológicos, conductuales, terapéuticos y patológicos que demuestran que cada componente puede ser afectado de forma distinta.

Ciertamente, el número de áreas y núcleos cerebrales que intervienen en cada uno de estos componentes es grande. Se comprende, por lo tanto, que los diversos sistemas neuroquímicos puedan cumplir una función definida en el espacio y en el tiempo, es decir, cada sistema actúa en un momento determinado del proceso cognitivo y sobre una estructura concreta, mientras que los fármacos que activen o bloqueen uno de estos sistemas lo hacen de un modo generalizado y constante mientras permanezcan en el organismo. Entre los sistemas neuroquímicos cuyo papel en los procesos de memoria y aprendizaje se va definiendo, aunque sea de forma brumosa, cabe señalar: *a)* el sistema colinérgico, claramente alterado en ciertos procesos de demencia presenil o senil; es sabido, asimismo, que el bloqueo colinérgico de carácter muscarínico perturba la memoria y crea confusión mental; *b) los* sistemas catecolaminérgicos, en cuanto forman parte de los sistemas de atención, alerta, y reforzamiento de conductas, y *c)* los sistemas de neuropéptidos y factores tróficos.

También se van conociendo algunos mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos que al parecer constituyen el sustrato de determinados procesos de memoria y aprendizaje, como, por ejemplo, los fenómenos de potenciación a largo plazo (v. fig. 24-7), la transmisión excitadora mediante receptores glutamato-NMDA, la participación de mecanismos Ca^{2+}-dependientes, la activación a nivel nuclear de oncogenes de acción inmediata y tardía. Es evidente que, tan pronto como se pueda establecer una relación firme entre un determinado sustrato neuroquímico —molécula, reacción química, etc.— y una función intelectual o conductual, se empezará a disponer de un bagaje suficiente para actuar farmacológicamente de un modo definido.

2. Valoración del nootropo

Para establecer la eficacia de un fármaco cerebroactivo es necesario: *a)* definir con exactitud la entidad clínica a la que se aplica y el estadio evolutivo en que se encuentra dicha entidad y *b)* valorar en términos objetivos el resultado de la aplicación del medicamento a lo largo del tiempo. Las dificultades son obvias y, con frecuencia, extremas. Unas son de carácter diagnóstico, porque no basta con señalar un nombre (demencia senil, amnesia postraumática, síndrome de Down, etc.). Dentro de cada cuadro patológico se encuentra una persona y esta persona puede tener una dificultad determinada en los procesos de memoria (reciente, a medio y largo plazo), en los procesos de aprendizaje (de lo concreto o de lo abstracto) o en la expresión articulada (verbal o escrita), etc. Definir, pues, el perfil de un paciente exige la aplicación de una batería no pequeña de escalas de valoración y de tests neuropsicológicos, que permitan concretar el grado de afectación de las funciones mentales, en su vertiente tanto cualitativa como cuantitativa. Son precisamente estos métodos de valoración los que han de servir para calibrar la eficacia del fármaco cerebroactivo, pero el conocimiento de estos métodos y de sus sistemas de aplicación no es sencillo y requiere un conocimiento profundo de sus posibilidades diagnósticas y de sus limitaciones intrínsecas. En la actualidad se dispone de numerosos métodos y escalas para valorar diversos aspectos del estado mental y físico del anciano, de los individuos con demencia o de personas con algún grado de deficiencia intelectual y psíquica, pero es preciso insistir en que el mismo rigor metodológico que se exige para diagnosticar y caracterizar objetivamente el estado mental de una persona en un momento determinado se ha de exigir también para analizar la evolución del tratamiento.

Es sorprendente, sin embargo, el contraste entre la eficacia del nootropo mostrada en determinadas pruebas experimentales, en las que mejoran problemas casi siempre relacionados con la pérdida de la memoria, y la ineficacia a menudo demostrada en la práctica clínica. Esta aparente paradoja puede deberse a causas de dos categorías: *a)* las pruebas experimentales expresan escasamente la realidad clínica y *b)* la patología clínica que se elige para analizar la eficacia del nootropo supera las posibilidades biológicas de los actuales nootropos. No es posible en este capítulo analizar en profundidad cada una de estas categorías, pero cabe afirmar que ambas son ciertas y contribuyen a crear el clima de frustración con que el médico práctico afronta este problema.

Son necesarios nuevos métodos experimentales que remeden más acertadamente las carencias que sufre el anciano y toda la patología relacionada con las amnesias, las demencias y la deficiencia mental. Pero, al mismo tiempo, el realismo impone ensayar los nuevos nootropos con contrastada eficacia experimental en situaciones clínicas, ligeras o moderadas, mucho más frecuentes y, por consiguiente, mucho más susceptibles de ensayo. Sirva como ejemplo, dentro del contexto de este capítulo, el notable avance conseguido en el establecimiento de los criterios diagnósticos, tanto de inclusión como de exclusión, que definen una alteración frecuente: la *alteración de la memoria asociada a la edad.* Aunque el cuadro es aplicable a personas mayores de 50 años, la alteración puede ser cualitativamente parecida a otras que se aprecian en personas más jóvenes si bien de modo más infrecuente. Son éstas y otras situaciones de carácter moderado las que deben considerarse como auténtico banco de prueba para perfilar la posible eficacia del nootropo.

3. Soluciones terapéuticas basadas en la reposición de sistemas de neurotransmisión

Durante mucho tiempo se ha buscado la reposición de los neurotransmisores alterados en la demencia, de forma

análoga a la administración de L-dopa en la enfermedad de Parkinson. En su forma inicial, demasiado simplificadora, esta tendencia no consiguió éxito clínico. Los primeros intentos farmacológicos se orientaron a facilitar la actividad colinérgica central, porque las alteraciones neuroquímicas más constatadas en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer implican al sistema colinérgico central. Y numerosos trabajos experimentales indican que tal sistema, entre otros, contribuye a mantener o a desarrollar los procesos de adquisición y retención de la información; pero, de nuevo, se aprecia una discrepancia entre los resultados de los estudios experimentales con fármacos que favorecen la transmisión colinérgica y los heterogéneos y a veces decepcionantes resultados clínicos.

A esta heterogeneidad de respuesta contribuyen las diferencias en el perfil neuropatológico de la enfermedad, en su gravedad y en su evolución clínica. Se han empleado cuatro estrategias básicas: administrar precursores de acetilcolina, agonistas nicotínicos y muscarínicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa y combinación de precursores e inhibidores de colinesterasa. En cualquier caso, se trata de un enfoque unívoco, que no considera que en el envejecimiento fisiológico y patológico también se encuentran alterados otros muchos sistemas de neurotransmisión. Los diversos ensayos clínicos realizados con precursores (colina) o con activadores de receptores muscarínicos (arecolina, betanecol, oxotremorina y pilocarpina) indican, en general, que no favorecen la actividad cognitiva, bien porque sus propiedades farmacocinéticas no son favorables o porque la terapia orientada a la reposición sináptica del neurotransmisor puede resultar menos adecuada que la facilitación de la acción del agonista liberado de forma natural.

Mejores perspectivas han ofrecido dos enfoques: la inhibición de la acetilcolinesterasa por determinados compuestos, especialmente la tacrina y su derivado, la velnacrina-maleato, la galantamina y el donepezilo, y la posibilidad de incrementar la liberación fisiológica de acetilcolina.

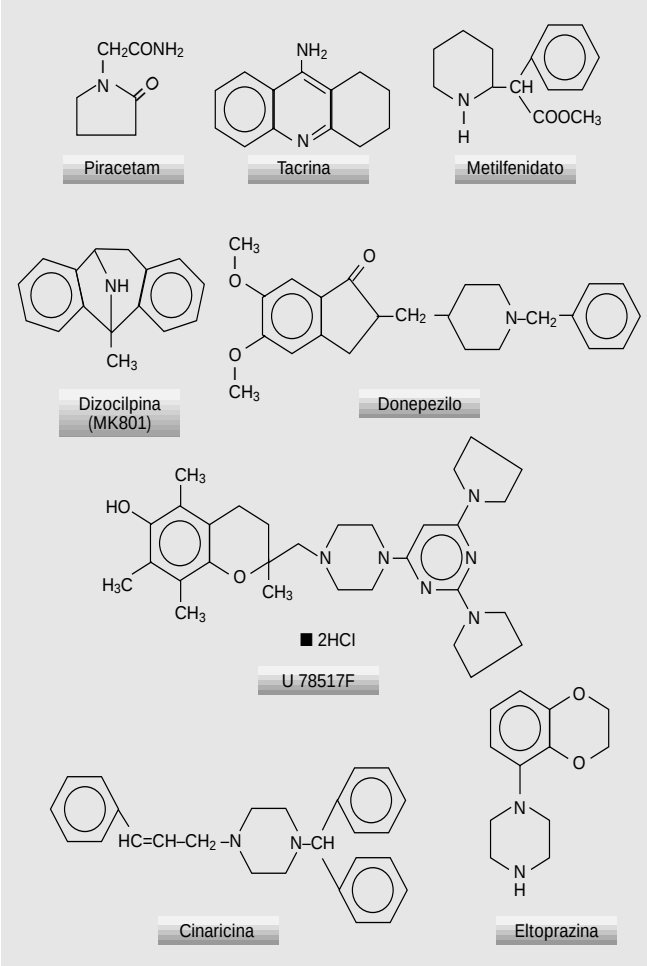


Fig. 34-1. Estructuras químicas de nootropos y neuroprotectores.

3.1. Tacrina

Fue el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer. Es una 4-aminopiridina (fig. 34-1) que presenta un amplio espectro de propiedades, si bien no todas guardan relación con la mejoría que se observa en los ensayos clínicos. Clásicamente se ha relacionado su capacidad para restaurar parcialmente la capacidad cognitiva con su acción anticolinesterásica, de forma reversible y no competitiva. Sin embargo, otros anticolinesterásicos mucho más potentes, como la fisostigmina, no producen mejoría cognitiva, por lo que se piensa que en el efecto de la tacrina concurren otras acciones.

En efecto, además de inhibir reversiblemente la acetilcolinesterasa y las butirilcolinesterasas, tanto cerebrales (incluidas las que se detectan en las placas y acumulaciones neurofibrilares del cerebro con Alzheimer) como plasmáticas, la tacrina aumenta el número de receptores nicotínicos; antagoniza receptores muscarínicos M_2 que ejercen un control presináptico inhibidor sobre la liberación de acetilcolina, incrementando así el tono colinérgico residual; facilita la liberación de numerosos neurotransmisores, quizá porque es capaz de bloquear canales de K^+; reduce la sensibilidad del sistema cerebral de AMPc (típicamente incrementada con la edad) y presenta cierta capacidad para bloquear las MAO. Sin embargo, algunas de estas acciones se producen a concentraciones cerebrales mayores de las descritas como eficaces en la clínica, por lo que no resulta fácil asociarlas al efecto cognitivo. En cualquier caso, parece que su acción trasciende el mero efecto sobre sistemas colinérgicos.

La valoración clínica en los pacientes con enfermedad de Alzheimer ha sido muy controvertida hasta llegar a su aprobación por la FDA. Es capaz de incrementar la puntuación de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS); este incremento es moderado, estadísticamente significativo, reconocible por los enfermos y sus cuidadores o familiares, pero no es constante, lo que hace impredecible su eficacia. La mejoría cognitiva se aprecia en varios parámetros: atención, memoria, capacidad para el razonamiento, expresión lingüística, reali-

zación de tareas sencillas, pero tarda varias semanas en aparecer. Produce un enlentecimiento en la expresión de la enfermedad, pero no frena su evolución. La gran variabilidad en la respuesta a la tacrina puede deberse a varios factores: *a)* la diversa biodisponibilidad, que repercute en la variable concentración cerebral y su consiguiente acción; *b)* la existencia de una ventana terapéutica, quizá debida al antagonismo sobre receptores M_1 y M_2, y *c)* la heterogeneidad en las lesiones cerebrales del Alzheimer y en su progresión de una fase a otra.

La tacrina se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad muy baja aunque aumenta algo con la dosis; su semivida es de unas 3 horas, lo que obliga a administrarla cada 6 horas. Se inicia con una dosis de 40 mg/día que es preciso mantener durante 6 semanas porque, entre otras razones, su efecto tarda en aparecer. Posteriormente se debe subir la dosis a intervalos de 6 semanas, primero a 80 mg/día y posteriormente a 120 y 160 mg/día, según la intensidad del efecto y la tolerancia del paciente. De hecho, son pocos los pacientes que toleran la dosis máxima de 160 mg/día.

Provoca diversas reacciones adversas, unas de carácter colinérgico (náuseas y vómitos, dispepsia, diarrea y dolor abdominal), y otras, que son las que más preocupan, por intolerancia hepática. Genera un aumento de las transaminasas, en especial de la ALT (SGPT) en casi el 30 % de los pacientes, por lo que deben ser vigilados mediante análisis semanales durante las primeras 18 semanas de tratamiento, para hacerlo después cada 3 meses. Si el aumento no supera el triple del límite superior normal, puede seguirse el tratamiento según lo expuesto, pero si el aumento es de 3 a 5 veces el límite, debe reducirse la dosis diaria en 40 mg, y si se eleva por encima de 5 veces el nivel máximo, debe suspenderse el tratamiento. La elevación de transaminasas es reversible y, en ocasiones, una vez restablecido el nivel normal, se puede intentar repetir el tratamiento extremando los cuidados.

3.2. Donepezilo

Es un nuevo inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado por la FDA para su utilización en la enfermedad de Alzheimer. De naturaleza piperidínica, se caracteriza por inhibir la acetilcolinesterasa de manera reversible y no competitiva, con mucha mayor afinidad por ésta que por las butirilcolinesterasas. El donepezilo parece que muestra mayor actividad inhibidora que la tacrina por la acetilcolinesterasa cerebral y menor, en cambio, por la de los tejidos periféricos, por lo que el balance sería más favorable. Inhibe, sin embargo, la acetilcolinesterasa que se encuentra en los hematíes de manera dosis-dependiente, habiéndose demostrado una buena correlación entre la mejoría de la sintomatología clínica y la inhibición eritrocítica.

Los datos clínicos obtenidos mediante tests cognitivos y conductuales muestran que el fármaco ya comienza a mejorar la sintomatología clínica de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado ligero a moderado a las 3 semanas de iniciado el tratamiento. La suspensión del producto interrumpe esta mejoría decayendo de nuevo el estado del paciente. La eficacia del fármaco persiste durante varios meses sin que hasta el momento se hayan apreciado signos de tolerancia, pero no influye en el curso progresivo de la enfermedad.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal relativamente bien con un $t_{máx}$ de 3-4 horas. Se une a proteínas plasmáticas en el 96 %. En parte se metaboliza por el sistema P-450 (CYP2D6 y CYP3A4), de forma lenta y no saturable, y en parte se excreta sin modificar por el riñón. La semivida de eliminación terminal es de unas 70 horas, por lo que la concentración plasmática estable en tratamiento de una dosis diaria tarda unos 15 días en alcanzarse. La dosis recomendada es de 5-10 mg, una vez al día.

Las reacciones adversas al parecer se toleran bien si no se exceden las dosis indicadas, quizá por su menor actividad sobre la acetilcolinesterasa periférica. Puede producir trastornos digestivos (náuseas, vómitos o diarrea), insomnio y calambres musculares. No se ha observado hasta el momento signo alguno de toxicidad hepática.

3.3. Otros anticolinesterásicos

La **galantamina** es un inhibidor de la colinesterasa de segunda generación. Los datos iniciales indican mayor frecuencia de respuesta favorable, biodisponibilidad del 90 %, semivida de 6 horas y una marcadamente menor incidencia de reacciones adversas, incluida la hepatotoxicidad.

Un derivado de la tacrina es la **velnacrina;** todavía no hay datos suficientes que respalden su superioridad en términos de mayor tolerabilidad.

La eptastigmina (tartrado de heptil-fisotigmina) presenta una actividad anticolinesterásica en el cerebro más prolongada que la de la tacrina, con menor toxicidad hepática. La experiencia clínica, inicialmente favorable en pacientes con enfermedad de Alzheimer, es todavía de corta duración; dosis altas provocan claros efectos colinomiméticos.

4. Serie racetam

Fue iniciada por el **piracetam,** fármaco que sirvió a Giurgea para proponer el término de nootropo. Es un derivado cíclico del GABA (fig. 34-1) que carece de propiedades directas sedantes o estimulantes. Se han obtenido otros derivados: **aniracetam, oxiracetam** y **pramiracetam.**

4.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Estos compuestos se caracterizan por no ejercer actividad alguna en las pruebas neurofarmacológicas clásicas y, sin embargo, mejoran alteraciones conductuales debidas a maniobras experimentales (electroshock, sustancias tóxicas de diverso tipo e hipoxia) o a situaciones fisiológicas (envejecimiento). Estas formas de conducta están relacionadas con funciones cognitivas, como aprendizaje y memoria, pero su validez como pruebas predictivas de la eficacia clínica deja mucho que desear.

En estudios electrofisiológicos, los derivados racetam han mostrado capacidad para activar el EEG en corteza frontal e hipocampo, y para transformar el registro EEG propio de rata vieja en otro típico de rata adulta. En algunos casos se genera tolerancia, de forma que este efecto desaparece a los pocos días con piracetam y aniracetam, y es más prolongado con pramiracetam. Se ha observado también activación de las descargas espontáneas de las neuronas basocelulares del pálido ventral y del *septum* medial, núcleos que reciben abundante inervación colinérgica. En neuronas del hipocampo, el piracetam aumenta la frecuencia de descarga y provoca fenómenos de facilitación sináptica similares a los que se observan en la potenciación a largo plazo. De hecho, el piracetam es capaz de asociarse al receptor glutamatérgico AMPA y facilitar la entrada de Na^+ y Ca^{2+} cuando es activado. En estudios neuroquímicos se ha observado que pueden favorecer la síntesis de fosfolípidos de membrana previamente deprimida por la edad o por lesiones cerebrovasculares y modificar las propiedades fisicoquímicas de la membrana favoreciendo la reorganización lipídica.

Parte de la acción de estos compuestos podría deberse a una activación indirecta de sistemas colinérgicos centrales: estimulan la captación de colina de alta afinidad dependiente de Na^+ (v. cap. 13), existente en las terminaciones colinérgicas y, en regímenes de tratamiento crónico, incrementan la acumulación de fosfoinosítidos estimulada por carbacol, la cual se encuentra reducida durante el envejecimiento y en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Ello, unido a que el piracetam previene el efecto amnésico del hemicolinio, ha promovido la realización de ensayos clínicos en los que se administran conjuntamente piracetam y precursores colinérgicos. De hecho, cuando se administran conjuntamente piracetam y colina, mejoran algunos aspectos de la memoria en el ratón, y el piracetam sólo es capaz de prevenir el efecto amnésico del hemicolinio. Sin embargo, los estudios clínicos realizados con piracetam y precursores colinérgicos del tipo de la lecitina y colina en pacientes con enfermedad de Alzheimer no han mejorado la capacidad cognitiva.

Otros estudios sugieren la posibilidad de que estos nootropos actúen a través de sistemas en los que intervienen los receptores cerebrales de moléculas corticoides.

4.2. Eficacia clínica e indicaciones terapéuticas

En conjunto, la eficacia clínica es de ligera a moderada; esto significa que: *a)* la mejoría que se observa en las condiciones cognitivas y conductuales tiene lugar en situaciones clínicas de carácter leve, mejorando algunos signos del envejecimiento, la pérdida de memoria asociada a la edad o a traumatismos, o en estadios muy iniciales de demencia (tanto la debida a enfermedad de Alzheimer como a insuficiencia cerebrovascular); *b)* la mejoría puede presentarse para algunos síntomas y no para otros: grado de alerta, astenia, irritabilidad, funcionamiento diario y memoria a corto plazo; *c)* existe gran variabilidad interindividual, y *d)* las mejorías se aprecian mejor después de varias semanas de tratamiento. En conjunto, parece justificada la prueba individual en situaciones leves-moderadas, siempre que se realice un seguimiento objetivo y riguroso; en condiciones graves, la eficacia es nula.

Debe tenerse en cuenta que con el piracetam se ha observado una ventana terapéutica, en forma de U invertida, de forma que dosis pequeñas o muy altas son ineficaces. Se absorben todos bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1 hora. No sufren metabolización, sino que se eliminan por vía renal en proporción al aclaramiento de creatinina. Su semivida es de unas 5 horas y aumenta en caso de insuficiencia renal.

Los preparados más modernos oxiracetam y aniracetam al parecer aventajan al piracetam tanto en potencia como en eficacia. La dosis recomendada de aniracetam es 1,5 g/día divididos en 1-3 tomas; la de piracetam es de 2,4 a 4,8 g/día en 2-4 tomas. En caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis de piracetam en el 50 % si el aclaramiento es de 40-60 ml/min, y el 75 % si es de 20-40 ml/min, y la de aniracetam en el 50 % si el aclaramiento es inferior a 10 ml/min.

Pueden producir intolerancia gástrica (náuseas y dolor epigástrico) y en menor grado nerviosismo, insomnio o ansiedad. A diferencia de la tacrina, no provocan alteraciones hepáticas.

Se ha ensayado también en las dislexias en las que mejoran la velocidad de lectura, pero sus efectos sobre la comprensión o la precisión de la lectura son inapreciables. Se debate actualmente la posibilidad de que mejoren ciertos aspectos de la deficiencia mental, pero no existe hasta el momento ningún estudio comparado bien controlado. Dosis muy altas de piracetam (9 g/día) han mejorado algunos casos de mioclono cortical reflejo.

5. Derivados ergóticos

Considerados inicialmente vasodilatadores cerebrales, su acción nootropa fue analizada posteriormente desde el punto de vista de la modificación de sistemas neurotransmisores cerebrales. El fármaco prototipo es la **codergocrina** o **dihidroergotoxina,** compuesta por cuatro derivados ergopeptídicos dihidrogenados: la dihidroergocornina, la dihidroergocristina, la dihidro-α y la dihidro-β-ergocristina en la proporción 3:3:2:1. La **nicergolina** es el homonicotinato de otro derivado ergolínico. La presente descripción se refiere a la asociación presente en la codergocrina por ser aquella de la que se dispone de información más contrastada.

5.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

a) Acciones centrales. La codergocrina se consideró inicialmente vasodilatadora, debido a su acción bloqueante de α-adrenoceptores. Sin embargo, tiene afinidad por varios receptores monoaminérgicos en el SNC: es bloqueante de receptores α_1 y α_2, agonista parcial de receptores D_2, y agonista parcial de receptores 5-HT_2.

A nivel cerebral produce una acción estimuladora que se manifiesta por la activación del ritmo EEG y el incremento de la utilización de glucosa de núcleos de la base, *locus coeruleus,* hipocampo dorsal y *gyrus dentatus.* La actividad bioeléctrica del *locus coeruleus* también aumenta, quizá como consecuencia del bloqueo de receptores α presinápticos situados en las neuronas noradrenérgicas de dicho núcleo. Esta activación circunscrita a áreas y núcleos determinados puede ser el resultado de su influencia limitada sobre el conjunto de sistemas monoaminérgicos.

Su traducción en términos de influencia real sobre las funciones cognitivas del anciano o del paciente con signos de demencia, ha sido uno de los capítulos más controvertidos, auténtico paradigma del debate entre defensores y detractores de la actual farmacología.

El valor clínico del fármaco es defendido en función de que mejora significativamente, en comparación con el placebo y en condiciones de doble ciego, ciertas variables o síntomas que se detectan en ancianos con o sin demencia: el estado general de alerta, la confusión, el sentido de orientación, la memoria reciente, la depresión del humor, la inestabilidad emocional, la ansiedad y el miedo, la motivación y la iniciativa, el vértigo, la agitación y la marcha. La mejoría de estos síntomas no es constante, y el grado en que mejoran es muy variable. Estudios realizados con dosis mayores (4,5 mg/día) durante más tiempo, y en los que se valoran pruebas psicométricas, indican que la codergocrina produce una mejora objetiva de determinadas funciones, si no están gravemente deterioradas, y disminuye la velocidad con que se van deteriorando. Su eficacia no es constante y no se sabe qué pacientes se pueden beneficiar más.

b) Acciones periféricas. Ejerce un efecto hipotensor, reduce la frecuencia cardíaca y presenta un efecto natriurético y diurético. Estos efectos pueden ser consecuencia de su acción activadora sobre receptores dopaminérgicos presinápticos (v. cap. 15, IV), o de su acción sobre receptores α-adrenérgicos.

5.2. Características farmacocinéticas

La codergocrina se absorbe muy bien por vía oral, alcanzando su $t_{máx}$ en 0,5-1 hora, pero, como su metabolismo hepático es grande, la biodisponibilidad es del 25-30 %; ésta quizás es mayor en los ancianos, porque tienen los aclaramientos hepático y renal disminuidos. La semivida de eliminación es de unas 13 horas.

5.3. Reacciones adversas

Produce irritación sublingual si se administra por esta vía, náuseas y vómitos, hipotensión postural y congestión nasal; en ocasiones provoca bradicardia, que será particularmente destacable en ancianos con bloqueos.

5.4. Aplicaciones terapéuticas

Como medicación sintomática, parece justificado su ensayo en ciertos cuadros moderados de envejecimiento y de demencia, a la dosis de 4,5-6 mg/día, en 2 tomas; la mejoría de algunos síntomas puede tardar varias semanas (o algunos meses) en aparecer. No es posible en el momento actual predecir qué grupo se beneficiará; será el juicio del propio médico quien decidirá la continuidad o la retirada del fármaco. En cualquier caso, no cabe esperar una mejoría extraordinaria, pero dadas las dificultades intrínsecas de estas personas, leves mejorías de algunos síntomas pueden representar avances sustanciales en la calidad de vida y en el trabajo de quienes las cuidan. Especial indicación la constituye el anciano hipertenso.

6. «Vasodilatadores» cerebrales

Durante decenios, la terapéutica farmacológica del deterioro de las funciones cerebrales asociado al envejecimiento estuvo íntimamente relacionada con la farmacología de la circulación cerebral porque, conceptualmente, el deterioro cerebral era considerado consecuencia de la patología vascular: la denominada *insuficiencia cerebrovascular*. A un anciano, por lo tanto, había que tratarle con «vasodilatadores cerebrales». Este concepto, evidentemente falso, todavía circula en muchos ambientes y continúa siendo título de sección en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; no en vano, el grupo de medicamentos reunido en este caso ocupa el cuarto puesto de gasto farmacéutico anual en España (treinta y un mil millones de pesetas en 1995). Es preciso insistir, pues, en el concepto de que: *a)* son las propias neuronas las que primariamente envejecen, siendo esa la causa del deterioro cognitivo y conductual que, en mayor o menor grado, acompaña al envejecimiento fisiológico; *b)* una gran proporción de las demencias seniles no tienen una causa vascular sino primariamente neuronal, consecuencia de factores génicos, y *c)* sólo algunas demencias seniles son el estadio final de problemas auténticamente cerebrovasculares, como las demencias multiinfarto y otras.

Por consiguiente, la dilatación de la circulación cerebral considerada de manera global, provocada por los fármacos, no ejerce efecto alguno sobre los problemas propios del envejecimiento neuronal. Ni siquiera cuando existe un factor obstructivo —trombosis o embolia— la vasodilatación de los vasos cerebrales representa beneficio alguno; incluso, la dilatación farmacológica provocada en territorio vascular sano puede repercutir negativamente sobre el flujo sanguíneo en el territorio vascular isquémico. Por último, cuando existe una clara esclerosis vascular responsable de una marcada reducción del flujo sanguíneo —con repercusiones clínicas cognitivas o conductuales—, la hipoxia local ya está produciendo la máxima vasodilatación posible en unos vasos cuya musculatura lisa ya no responde a la acción farmacológica.

En razón de lo expuesto, es improcedente e inútil tratar los problemas del envejecimiento cerebral y la mal llamada insuficiencia cerebral crónica con los denominados vasodilatadores cerebrales. Dentro de este grupo se incluyen los siguientes productos: *Gingko biloba, naftidrofurilo, pentoxifilina, oxovinca, vinburnina, vincamina* y *raubasina.* Algunos de estos productos están combinados con otros fármacos cerebroactivos (piracetam, codergocrina, etc.). Caso aparte lo constituyen los antagonistas del calcio (nimodipina, nicardipina y flunarizina), como se verá más adelante (v. II, 3), o los derivados ergóticos (codergocrina y nicergolina) cuyo mecanismo ha sido expuesto anteriormente.

7. Otros nootropos

Debido a las limitaciones inherentes a la evaluación de este tipo de fármacos, repetidas veces señaladas, resulta difícil y arriesgado definir el valor clínico real y el mecanismo de acción de fármacos que entran, salen o permanecen en el mercado farmacéutico sin razones demasiado objetivas que ayuden a perfilar el puesto de cada producto.

La **citicolina** o citidildifosfato de colina es un donador de fosfocolina en la biosíntesis enzimática de los fosfoglicéridos de colina. Se ha propuesto que su acción puede ser doble: incrementar la síntesis y el recambio de fosfolípidos en la membrana neuronal y ser una fuente de colina para estimular la síntesis de acetilcolina. Su acción estaría a caballo entre el neuroprotector y el nootropo. La experimentación animal muestra cierta acción activadora y protectora frente a diversas maniobras productoras de anoxia cerebral; amortigua la actividad dopaminérgica provocada por apomorfina, al tiempo que facilita la síntesis de dopamina por activación de la tirosina-hidroxilasa.

La aplicación clínica no es nada concluyente. Se recomiendan sus acciones agudas en el tratamiento inmediato de traumatismos craneales y accidentes cerebrovasculares que, de acuerdo con algunos ensayos clínicos, parece que aceleran su recuperación. Asimismo se aconseja su administración crónica para mejorar el humor y la conciencia de enfermos seniles, o en múltiples alteraciones neurológicas o psiquiátricas. Sería de desear, dado el extenso uso de este producto, que hubiera un amplio consenso científico sobre la realidad clínica de sus efectos.

La citicolina se metaboliza parcialmente en el tubo digestivo, pero se absorbe también como tal, apreciándose dos picos en la curva del nivel plasmático. En el hígado y los tejidos se convierte con rapidez en colina y difosfato de citidina. Las dosis recomendadas para situaciones agudas son de 250-2.000 mg/día por vía IV; para situaciones crónicas, 100-200 mg 3 veces al día por vía oral. En general, es mejor tolerada que la colina.

El **piritinol** es un ditio derivado que enlaza dos radicales de piridoxina. Es presentado como facilitador del paso de glucosa y de su utilización neuronal. En modelos experimentales puede incrementar la actividad cerebral previamente deprimida por diversas maniobras y en la clínica puede provocar una activación generalizada demostrable mediante EEG. La dosis propuesta es de 100-300 mg cada 8 horas en adultos. Puede producir molestias digestivas y signos de excitación, y a dosis altas y prolongadas alteraciones renales y hematológicas.

La **acetil-L-carnitina** ha sido considerada sustancia procolinérgica por su capacidad de promover la activación de la neurotransmisión colinérgica en diversos modelos. A dosis a las que produce un efecto antiamnésico en animales envejecidos, incrementa la actividad de la proteín-cinasa C y aumenta los niveles de factor de crecimiento nervioso. *In vitro* ha mostrado capacidad para incrementar la formación de divisiones neuríticas en cultivos celulares y para proteger las neuronas frente a agentes oxidantes. En la clínica humana ha sido ensayada en pacientes con enfermedad de Alzheimer; aunque puede retrasar ligeramente la evolución de la enfermedad, su utilización no ha sido respaldada oficialmente por las autoridades sanitarias.

La **fosfatidilserina** de origen cerebral se comporta como sustancia activa cuando se administra exógenamente. En cultivos neuronales se aprecia su incorporación a la membrana de las células, donde al parecer facilita el recambio de elementos que en ella se encuentran y mo-

dula la actividad de diversos receptores. En animales envejecidos revierte, cuando se administra crónicamente, ciertos parámetros electrofisiológicos, morfológicos y conductuales. En estudios clínicos ha mostrado cierta capacidad para mejorar la atención, el interés y la iniciativa. Si bien su eficacia es nula en deterioros cognitivos avanzados, se ha mostrado de forma objetiva cierta capacidad para mejorar fases iniciales o síndromes más benignos, como la *alteración de memoria asociada a la edad.*

II. FÁRMACOS NEUROPROTECTORES

1. Procesos patógenos y estrategias neuroprotectoras

Existe un proceso fisiológico por el cual la neurona envejece paulatinamente, con una cronología más o menos previsible, y existen procesos patológicos que provocan la lesión neuronal de manera más rápida, a veces fulminante, como la hipoxia y la isquemia, el traumatismo, o el depósito de sustancias neurotóxicas (p. ej., la proteína β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer), etc. Esta heterogeneidad de causas determina una heterogeneidad de mecanismos patógenos que alteran la función neuronal y pueden terminar en la muerte celular. Incluso si se analizan las consecuencias celulares de la isquemia cerebral, son distintas según que ésta sea pasajera o, por el contrario, prolongada y permanente, y según el momento e intensidad de la reinfusión sanguínea. La formación y la liberación de mediadores y sustancias activas, y su acumulación hasta alcanzar concentraciones tóxicas pueden variar notablemente en razón de las circunstancias; de igual modo, la capacidad de adaptación o el desarrollo de tolerancia de la neurona frente a la agresión variará según su intensidad y la forma aguda o crónica en que se presente.

Pese a esta variedad patógena, se piensa que puede haber procesos críticos comunes que se ponen en marcha cualquiera que sea el tipo de agente lesivo y que, en último término, pueden ser los responsables finales de la disfunción neuronal. Si así fuera, resultaría más asequible encontrar métodos de contrarrestar o de impedir el desarrollo de estos procesos. En el momento actual se presta particular atención a la movilización, acumulación y penetración de Ca^{2+} en las neuronas, procesos a los que se considera responsables muy importantes y muy constantes de la disfunción y la muerte neuronales, sea cual fuere el mecanismo iniciador de la lesión.

Lógicamente, traumatismo, isquemia trombótica, agentes neurotóxicos y evolución natural del envejecimiento, cada uno de ellos provocará una cadena de acontecimientos distintos, pero siempre entrará en juego, en algún eslabón de esa cadena, la hipertrofia del sistema Ca^{2+}-dependiente. Las causas de este aumento en la penetración de Ca^{2+} pueden ser varias: una lesión en la membrana neuronal que perturba su función y, consiguientemente, altera la capacidad filtradora de sus canales; la acumulación de K^+ con aumento de la despolarización y activación de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje; la hiperfunción de sistemas excitadores de neurotransmisión que, mediante liberación sostenida de glutamato, activan exageradamente los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, provocan un fuerte incremento en la entrada de Ca^{2+} y se convierten en activación de carácter tóxico, y, por último, la existencia de alteraciones en los mecanismos intraneuronales de tamponamiento del Ca^{2+} o de regulación de su homeostasia intraneuronal, como puede ser la disminución de la expresión de genes de proteínas fijadoras de Ca^{2+} (p. ej., la calbindina).

La consiguiente acumulación de Ca^{2+} citosólico provoca un incremento de la lipólisis y la proteólisis, con activación exagerada de proteín-cinasas y la iniciación de profundas modificaciones celulares. Sirva como ejemplo el hecho de que en varias enfermedades neurodegenerativas se aprecia una excesiva activación del sistema de la calpaína, una familia de cisteinproteasas Ca^{2+}-dependientes y en particular de la calpaína I que se localiza en el soma y en las terminaciones neuronales. Esta activación excesiva puede contribuir, mediante sus acciones sobre la actividad de diferentes proteín-cinasas en el citosqueleto neuronal, a que aparezcan los ovillos neurofibrilares y el procesamiento de la proteína β-amiloide.

En consecuencia, buena parte de la estrategia farmacológica que se debe desarrollar ha de tener como objetivo: *a)* paliar las alteraciones del metabolismo celular, que son la consecuencia de la reducción en la utilización de glucosa con depleción de ATP, a lo que contribuye probablemente el incremento en la actividad glucocorticoide, del fallo en los sistemas tamponadores de Ca^{2+} y del exceso de liberación de glutamato y *b)* mejorar el trofismo celular. Para conseguir el primer objetivo se ha propuesto la utilización de fármacos que: *a)* interfieren en la penetración de Ca^{2+}, en particular sobre los canales dependientes del voltaje, y *b)* reducen la actividad desarrollada sobre los receptores glutamato, tanto NMDA como no NMDA (p. ej., AMPA).

Junto a ello se intenta desarrollar un abanico de estrategias farmacológicas que controlen tanto los procesos inicialmente desencadenados como aquellos otros que aparecen de forma diferida y que varían según cuál sea el agente desencadenante (isquémico, tóxico, traumático, etc.). Estos procesos secundarios han cobrado particular importancia porque se reconoce que constituyen una cascada de reacciones con caracteres autodestructivos, que contribuyen así de forma importante a la patogenia de la lesión: el edema, la activación de fosfolipasas e hidrólisis de fosfolípidos de membrana con formación de eicosanoides, factor activador de plaquetas (PAF) y radicales libres, la liberación de neuropéptidos y otros mediadores que ejercen acciones inmediatas y tardías sobre neuronas afines, la desestructuración de la neurona con pérdida de sus elementos constitutivos (colesterol, gangliósidos, fosfolípidos y proteínas), etc.

A la vista de lo expuesto comprenderá el lector que nos movemos en un terreno incierto, en que la innovación farmacológica y los intentos terapéuticos deben estar sometidos a una valoración crítica y constante. Por eso será recomendable que aborde el análisis que a continuación se expone con cierta dosis de escepticismo.

2. Bloqueo del transporte de Ca^{2+}

La herramienta farmacológica actualmente disponible para detener o reducir la entrada masiva de Ca^{2+} es el empleo de los antagonistas de Ca^{2+}, que se explican en el ca-

pítulo 37. Los más utilizados en la terapéutica de las lesiones del sistema nervioso (incluido el envejecimiento neuronal) son el nimodipino y la flunarizina. Pero estos fármacos antagonizan solamente los canales de tipo L, por lo que su acción es muy limitada, dada la importante existencia de otros canales de Ca^{2+} en las neuronas; por desgracia, todavía no se han encontrado moléculas bloqueantes de los canales no L que carezcan de efectos secundarios intolerables (v. cap. 37 y tabla 37-1).

El **nimodipino** es una dihidropiridina (fig. 34-1) que se caracteriza por su alta liposolubilidad, su elevada afinidad por los vasos cerebrales y su mayor afinidad por los canales de Ca^{2+} de tipo L neuronales (v. cap. 37). Los canales de tipo L al parecer no ejercen ninguna función fundamental en la actividad basal de la neurona, incluida la neurotransmisión, dados los escasos efectos que las dihidropiridinas ejercen sobre las funciones basales del SNC y a pesar del alto número de sitios de fijación para dihidropiridinas que existe en el cerebro. En cambio, posiblemente desempeñen un mayor papel en situaciones en las que se exige mayor velocidad en el recambio de Ca^{2+}, como puede ocurrir en períodos en los que la neurona ha sido sometida o está siendo sometida a fuerzas perturbadoras (crisis, isquemia, etc.). Es posible que en estas circunstancias haya un aumento en la disponibilidad de canales de tipo L que permiten una entrada mayor de Ca^{2+} (dadas las posibilidades de su comportamiento electrocinético; v. cap. 37 y tabla 37-1), pero lo que inicialmente aparece como factor de conservación, su exceso puede convertirse en un factor lesivo, de ahí que el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} por dichos canales pueda ejercer una acción beneficiosa sobre la recuperación neuronal. También en el envejecimiento puede haber una disfunción en la homeostasia de Ca^{2+}, merced a la cual aumente su penetración por estos canales.

El nimodipino demuestra ejercer una serie de efectos neurológicos que, aunque por sí mismos no son nada espectaculares podrían constituir una estrategia complementaria o de apoyo de otros tratamientos, y han constituido un punto de partida para continuar la línea marcada por él. En ensayos experimentales presenta cierta actividad anticonvulsivante, facilita la recuperación postanóxica en nervio periférico e, incluso, en administración crónica parece que demora en nervios periféricos la evolución histológica propia de la edad. En modelos psicofarmacológicos, el nimodipino favorece en animales viejos la adquisición de determinadas conductas que pueden estar asociadas al aprendizaje. En la clínica humana, acelera la recuperación neurológica tras accidentes isquémicos cerebrovasculares con independencia de la acción vasodilatadora que pueda ejercer.

En consecuencia, la utilización clínica del nimodipino deriva de sus dos acciones fundamentales: el bloqueo de la entrada de Ca^{2+}, en determinadas circunstancias, en la neurona y la vasodilatación arterial que produce como consecuencia del bloqueo de Ca^{2+} en la fibra muscular lisa arteriolar (v. cap. 37). Esta vasodilatación, además, se aprecia particularmente en la circulación cerebral.

El nimodipino se emplea en las siguientes circunstancias clínicas: *a)* la isquemia secundaria a hemorragias subaracnoideas; la dosis inicial de nimodipino es de 0,7 mg/kg, seguida de 0,35 mg/kg cada 4 horas durante varios días; *b)* prevención y control de ataques isquémicos transitorios, a la dosis de 90-120 mg/día de nimodipino o 60-80 mg/día de nicardipino, repartidos en 3-4 dosis; *c)* recuperación de la isquemia secundaria a la trombosis cerebral, en la que se llega a detectar un aumento de flujo en la propia área isquémica, y *d)* prevención de ataques de migraña (común y crónica) y cefalea «en acúmulos»: la dosis de nimodipino es de 120 mg/día y la de nicardipino de 40-60 mg/día; la incidencia de cefaleas desciende el 70 %; desaparecen primero los pródromos de la migraña clásica y, después, la incidencia de cefaleas.

Como reacciones adversas se han descrito fenómenos de intolerancia gástrica, mareos, rubor facial, cefalea, hipotensión y palpitaciones.

La **flunarizina** es el derivado difluorado de la **cinarizina** (fig. 34-1), una piperazina que posee propiedades antihistamínicas. La flunarizina muestra en general mayor potencia y eficacia. A su acción antihistamínica (v. cap. 19) se suma su capacidad para bloquear la entrada de Ca^{2+} en las células, si bien parecen hacerlo por mecanismos algo diferentes de las dihidropiridinas, ya que en algunos modelos celulares se ha comprobado que la flunarizina bloquea canales de Ca^{2+} de tipo T (v. cap. 37). En consecuencia produce vasodilatación arterial y, administrados de forma profiláctica en modelos experimentales de hipoxia cerebral, reducen algunos síntomas, lo cual puede interpretarse como acción protectora frente al efecto lesivo del Ca^{2+}.

Reducen, en diverso grado, algunas respuestas al estímulo vestibular (por rotación o por calor), por lo que se emplean en vértigos de diversa etiología con eficacia variable. Para explicar el efecto antivértigo se ha invocado su acción vasodilatadora y mejoradora de la circulación local, por lo que sería particularmente útil en los vértigos secundarios a insuficiencia cerebrovascular. Pero el efecto bien puede deberse a la acción antihistamínica, capaz de bloquear la transmisión vestibular, descrita en el capítulo 44.

Tanto la cinarizina como la flunarizina se absorben bien por vía oral. La flunarizina se une a proteínas plasmáticas en más del 90 % y se distribuye ampliamente por los tejidos, con un $t_{1/2\alpha}$ de 2-4 horas y $t_{1/2\beta}$ de 19 días. La semivida de la cinarizina es de 6-8 horas. Por lo tanto, la flunarizina tardará varias semanas en alcanzar niveles plasmáticos estacionarios, consiguiéndose su eficacia de forma más gradual.

Las reacciones adversas más frecuentes son somnolencia (7 %), cefalea (1 %), sequedad de boca y molestias gastrointestinales. En algunos ancianos pueden generar la aparición de movimientos anormales, por alteración de la transmisión dopaminérgica en el estriado.

Su aplicación indiscriminada y acrítica en la enfermedad cerebrovascular crónica no está justificada ya que su eficacia en las enfermedades arteriales oclusivas es moderada y muchas veces discutible. En enfermedades que cursan con vértigo, de origen central o periférico, se emplean flunarizina, a la dosis de 10 mg/día en una sola dosis, o cinarizina, a razón de 75-150 mg/día, en 2 tomas; se puede empezar con una dosis más alta para después reducirla. Para evitar las molestias de la somnolencia se debe administrar la dosis por la noche.

La flunarizina se emplea también como profiláctica de las crisis de jaqueca (10 mg/día); es eficaz en la migraña clásica y en la común, aunque no más que otros antijaquecosos (v. cap. 19).

3. Antagonistas del glutamato

El glutamato se comporta como un transmisor excitador cuya actividad es crítica en la transmisión nerviosa. Su papel es fundamental en diversos procesos fisiológicos y la acción a través de sus subtipos de receptores, tanto iónicos como metabótropos (v. cap. 25, III, 3), es probablemente esencial en el mecanismo de procesos que requieren una activación mantenida, como es el caso de los mecanismos de potenciación a largo plazo, a los cuales se los ha relacionado con ciertos procesos de memoria (v. fig. 24-7); pero se convierte en tóxica tanto por activación de receptores NMDA como no NMDA. La activación de los primeros provoca un exceso de permeabilidad para el Ca^{2+}, mientras que la de los segundos (especialmente el AMPA) provoca un aumento de la entrada de Na^{+} con facilitación de la actividad despolarizante. A la acción neurotóxica de la excesiva activación glutamatérgica se le imputa la responsabilidad de numerosas lesiones postraumáticas, postanóxicas e incluso la enfermedad de Alzheimer. De ahí el interés por desarrollar fármacos antagonistas del glutamato que inhiban su acción sobre sus receptores. Su estudio se encuentra en fase experimental.

Varios antagonistas sobre receptor NMDA son capaces de inhibir la degeneración neuronal provocada por maniobras isquémicas o anóxicas (ligadura vascular, hipoglucemia y monóxido de carbono); tal es el caso de la **dizocilpina** (MK801) (fig. 34-1), el **aptiganel** (CNS1102), el **selfotel,** que contrarrestan algunas de las acciones conductuales provocadas por estas maniobras, incluida la pérdida de memoria. Sin embargo, estas sustancias por sí mismas pueden tener propiedades amnésicas, dado el papel del glutamato en los procesos de aprendizaje y formación de memoria, y muestran con frecuencia actividad psicomimética, de ahí que se estén desarrollando otros tipos de antagonistas de receptores NMDA: los que actúan sobre los sitios glicina y poliamina del canal receptor; el número de productos que se están sintetizando

actualmente es enorme, pero ninguno atraviesa por ahora la barrera del ensayo clínico.

Mientras la investigación clínica de la dizolcipina fue interrumpida, progresa la del aptiganel en pacientes con accidentes cerebrovasculares o con traumatismos craneales. Bloquea el canal iónico del receptor NMDA una vez activado, ha demostrado su actividad antiglutamato *in vitro* e *in vivo,* y muestra actividad neuroprotectora en modelos animales. Sin embargo, sus reacciones adversas son notables y dependientes de la dosis, tanto de carácter neurológico como cardiovascular.

En cuanto al bloqueo de receptores AMPA, se ha desarrollado una quinoxalina (NBQX) que actúa selectivamente sobre dichos receptores y antagoniza la acción del glutamato. En varios modelos experimentales, la NBQX ha mostrado actividad neuroprotectora, con reducción del volumen del infarto cerebral. Lo mismo sucede con el NS257, el LY215490 e IDRA21.

4. Agentes antioxidantes

Entre los mecanismos patógenos responsables de la lesión y la muerte neuronal provocadas por la isquemia se considera que el aumento de la producción de radicales libres de oxígeno es uno de los factores más destacados. Estos radicales causan peroxidación de lípidos en la membrana neuronal, con la consiguiente lesión y pérdida de su función. Por ello se investiga la capacidad de los productos antioxidantes para prevenir las alteraciones metabólicas y las lesiones histológicas provocadas por la isquemia cerebral en animales de experimentación.

El grupo de los **21-aminoesteroides** no glucocorticoides inhibe fuertemente la peroxidación de lípidos catalizada por Fe, limpia de radicales peroxidolípidos de manera similar a la vitamina E y bloquea la liberación de ácido araquidónico en membranas celulares expuestas al Fe. El efecto inhibidor de la iniciación y propagación de la peroxidación no se debe a su actividad sobre el receptor esteroide sino a su acción estabilizante de la membrana. Actualmente se considera que en parte actúan protegiendo el endotelio microvascular y reforzando, en consecuencia, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

Numerosos estudios preclínicos apoyan la utilidad de este grupo para prevenir la lesión neurológica provocada por diversos métodos que terminan originando peroxidación lipídica, pero de nuevo existe una disparidad entre la eficacia conseguida en los estudios preclínicos y la obtenida en los ensayos clínicos. Esta falta de eficacia clínica parece que se debe a que no se alcanzan dosis suficientes para obtener el efecto clínico deseado. A pesar de ello, algunos compuestos están siendo aceptados en la clínica, como es el caso del **tirilazad-mesilato** capaz de impedir el vasospasmo y el infarto cerebral asociado a esta patología; está siendo ensayado en varios procesos neurológicos. Un derivado suyo 2-metilaminocromano, el U78518F, combina ciertos grupos funcionales de los 21-aminoesteroides con un grupo α-tocoferol; ha mostrado también potente acción antioxidante en modelos animales, reduce la necrosis neuronal postisquémica, favorece la recuperación del Ca^{2+} extracelular y prolonga el tiempo de supervivencia.

Lo mismo sucede con otros antioxidantes con diversas estructuras químicas como el nicaraven, la tiazohalostatina o el LY231617. Un nuevo grupo de agentes antioxidantes, las **pirrolpirimidinas,** penetran en el tejido cerebral con mayor intensidad que los 21-aminoesteroides; a él pertenece el PNU101033E, que ha mostrado eficacia en la isquemia experimental. Finalmente, se ha comprobado la actividad antioxidante del **carvedilol,** un bloqueante β-adrenérgico más potente que los demás para inhibir la peroxidación lipídica; ejerce un efecto profiláctico en la muerte neuronal provocada por radicales libres.

5. Nuevas estrategias

Por su indiscutible hegemonía dentro del actual grupo de enfermedades del envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer es el principal foco de atención de la investigación terapéutica. A medida que se conoce mejor la patogenia molecular responsable de su neuropatología, los intentos de solución van dirigidos a controlar los procesos patogenéticos en algún eslabón de la cadena. Al margen de las posibilidades que pueda ofrecer la terapia génica, cuya complejidad se estudia en el capítulo 76, las posibilidades de acción son numerosas aunque la mayoría son todavía inaccesibles: *a)* bloquear la actividad de las β-secretasas para reducir la producción de la proteína amiloide $A\beta_{1\text{-}42}$, como principal responsable neurotóxico presente en las placas de amiloide; *b)* inhibir la influencia perjudicial de las presenilinas a nivel nuclear y de la apolipoproteína E_4, mediante control de su sobreproducción o de su acción molecular; *c)* incrementar la actividad fosfatásica o reducir la proteincinásica (de la PKC o de la MAPK) con el fin de inhibir la hiperfosforilación de proteínas τ presentes en los filamentos helicoidales de las acumulaciones neurofibrilares; *d)* aplicar fármacos antioxidantes, como los anteriormente descritos, y *e)* mantener una incisiva actividad antiinflamatoria.

III. FARMACOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS ANORMALES

1. Consideraciones generales

Bajo el término de conductas anormales se agrupa un conjunto de conductas que se desvían de forma patente de la norma aceptada por la sociedad y que entraña un perjuicio para la propia persona que la ejecuta o para su entorno próximo. Este perjuicio no tiene por qué ser físico (p. ej., una lesión) sino también limitante del propio desarrollo psicológico o cognitivo (p. ej., hiperactividad y estereotipias). Al igual que con tantos otros conceptos, la definición no deja de ser arbitraria en ocasiones. La sociedad no acepta la conducta agresiva de un individuo porque altera lógicamente la convivencia; pero hay otras formas de agresividad, incluso más violenta o lesiva, que la sociedad no sólo acepta sino que fomenta.

La conducta anormal puede ser desarrollada por individuos que poseen una capacidad cognitiva normal o por personas que la tienen disminuida, casi siempre asociada a lo que se denomina retraso mental, discapacidad del desarrollo, deficiencia mental, etc. En el primer caso, la desviación de la conducta puede acompañar a una alteración cerebral o mental diagnosticable (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal, trastornos compulsivos, de la personalidad, psicosis, etc.) o es posible que no tenga ninguna afectación cerebral diagnosticable con los métodos de exploración de que actualmente se dispone, aunque pueda serlo en el futuro (p. ej., un trastorno debido a una mutación génica). En el segundo caso, se piensa que la propia deficiencia mental es causa primaria o secundaria del trastorno de la conducta; es primaria si la propia alteración cerebral condiciona tanto la reducción de la capacidad cognitiva como el desarrollo de la conducta anormal; es secundaria si la al-

teración conductual aparece más bien como consecuencia de la incapacidad del individuo para reaccionar, afrontar o asimilar una determinada circunstancia que considera adversa o amenazante: se trata de una reacción desviada.

Desde un punto de vista psicológico, la estabilidad de las funciones psicológicas requiere que exista un equilibrio entre la capacidad cognitivo-discriminativa, el grado de atención, la disposición de ánimo y el grado de vigilia. Cualquier alteración de este equilibrio originará un estado de confusión interior que reduce la tolerancia hacia los estímulos ambientales, tan variables por naturaleza en su calidad, intensidad e impredecibilidad; y consiguientemente reducirá la capacidad para interpretarlos y valorarlos adecuadamente. En condiciones normales, las funciones cognitivas moderan y equilibran cualquier «tormenta» provocada por un exceso de estimulación, pero si existe una distorsión perceptiva de los estímulos como consecuencia de la incapacidad para procesarlos y organizarlos coherentemente, el individuo se encuentra íntimamente indefenso y puede reaccionar con formas muy diversas de conducta y de sus procesos psicodinámicos, según su propia capacidad, temperamento o tendencia natural: desde la conducta airada y violenta hasta el retraimiento o escape del entorno.

Existe un terreno difícil y brumoso, como el que afecta rasgos de la personalidad que se desvían de lo razonablemente aceptado y que crean a su alrededor una fuente permanente de inquietud y conflicto. Por ejemplo, la personalidad conflictiva que bordea la violencia expresa, la que exhibe zonas de su cuerpo de forma no aceptable o la de quien persiste en conductas sexuales inapropiadas.

En razón de lo expuesto, el tratamiento farmacológico de las conductas anormales debe tener en cuenta una serie de consideraciones previas importantes:

a) No ha de sustituir lo que se puede conseguir mediante un análisis cuidadoso previo de la situación que abarque las circunstancias del individuo y de su entorno, y mediante las consiguientes medidas de carácter conductual, incide plenamente sobre la situación conflictiva y la normaliza.

b) Ciertamente, en ocasiones la medicación puede ayudar a conseguir mejor lo que se expone en el punto anterior.

c) La medicación puede suprimir la expresión de una conducta anormal, pero también puede restar al individuo capacidad para reaccionar o aprender a afrontar por sí mismo la situación por métodos no farmacológicos.

d) Con frecuencia, los fármacos no abordan la causa de la conducta anormal sino que se limitan a suprimir una manifestación porque, en la mayoría de las ocasiones, desconocemos la causa real de la conducta, es decir, la terapéutica está orientada hacia un síntoma, no hacia la causa etiológica.

e) Debe considerarse la selectividad del fármaco frente a una determinada conducta, ya que con frecuencia la supresión de una conducta se consigue a base de deprimir la actividad general de una persona.

f) Es preciso valorar el cortejo de efectos secundarios que un fármaco puede generar: reacciones adversas a corto y largo plazo, modificaciones inaceptables de la personalidad, riesgos de manipular los derechos de la persona, etc. Por ello, la decisión terapéutica en este campo no es atributo del médico sólo sino de todo un equipo.

g) No hay resultados generalizables con ningún fármaco, incluso considerando una conducta concreta. Muchos resultados derivan de estudios de caso único o de muy pocos casos, en circunstancias que no aseguran la plena objetividad de los datos.

2. Control farmacológico de la conducta agresiva

2.1. Planteamiento básico e hipótesis patógenas

Se consideran las conductas de carácter destructivo que se caracterizan por realizar actos agresivos contra otras personas, de manera repetida, incoercible, en forma de brotes de ira, dentro de un ambiente por lo demás pacífico. Desde una concepción analítica, la agresión se considera con frecuencia la única reacción posible frente a lo que el agresor considera invasión peligrosa de su mundo interior. Es la última defensa que cabe en personas que carecen, además, de recursos de reacción y adaptación. El remedio, por consiguiente, estaría en detectar cuáles son estos estímulos ofensivos, tratar de eliminarlos y elevar la capacidad de adaptación y comprensión del individuo. Sin negar lo que de real hay en esta elaboración, y aceptando plenamente que la primera terapia de una conducta agresiva debe basarse en técnicas conductuales que incidan plenamente sobre la situación conflictiva, hay que reconocer que existen situaciones inabordables a estas formas de terapia y que, en beneficio de quien ejecuta la agresión y de quienes la pueden sufrir, son o pueden ser susceptibles de tratamiento farmacológico.

La agresión puede desarrollarse como expresión de una conducta psicótica (demencia, esquizofrenia o manía), o aparecer en individuos que no presentan caracteres psicóticos. Finalmente, es una conducta que se manifiesta frecuentemente en las personas con deficiencia mental profunda, o en otras en las que, aun teniéndola de carácter moderado, surge como expresión de un conflicto que no son capaces de resolver de otro modo (p. ej., inicio de una depresión).

Existe una base anatomofisiológica de la conducta agresiva. En ocasiones, esta conducta expresa anomalías circunscritas a áreas o núcleos cerebrales concretos: lesiones del hipotálamo medial o del área septal de origen tumoral o quirúrgico, crisis epilépticas cuyo foco se encuentra en el lóbulo temporal, o en el área amigdalina. Se sabe también que la termocoagulación de la cápsula de irradiación óptica y la tractotomía de la estría terminal atenúan profundamente manifestaciones de agresividad extrema, inabordable o rebelde a otras terapias. Existe, pues, un sustrato neural de la expresión agresiva que en condiciones normales está sometido a un vigoroso control, pero cuando está patológicamente estimulado, o cuando se ve privado de la influencia moderadora de otros núcleos y estructuras cerebrales, su actividad se incrementa y origina la conducta explosiva.

Desde un punto de vista neuroquímico se han propuesto varias hipótesis que marcan también la actitud te-

rapéutica; más aún, las hipótesis surgen a veces como consecuencia del hallazgo empírico de la eficacia de un fármaco.

2.2. *Fármacos que aumentan la actividad serotonérgica*

a) Se consigue, en primer lugar, con inhibidores de la recaptación de 5-HT, sean del tipo imipramínico o inhibidores selectivos (v. cap. 32). Debe considerarse que, en situaciones con expresión agresiva, puede haber un fondo de trastorno compulsivo, de agitación o hiperactividad, asociado o no a una enfermedad depresiva subyacente. Como ya se ha indicado, esto sucede también y con no poca frecuencia en personas con deficiencia mental que no tienen capacidad de describir verbalmente su sentimiento depresivo. Esta realidad se deberá tener muy en cuenta al valorar las respuestas positivas de la conducta agresiva a los fármacos antidepresivos.

Del grupo de los imipramínicos se han utilizado la **imipramina** y la **clomipramina,** a dosis variables. De los grupos de los inhibidores selectivos de la recaptación se han ensayado la **fluoxetina,** la **fluvoxamina,** la **trazodona** y la **sertralina.** Debe tenerse en cuenta que, al menos en pacientes que además tienen deficiencia mental, la fluoxetina puede provocar incrementos de la conducta agresiva.

b) Se han estudiado fármacos que estimulan los receptores 5-HT_1, y especialmente el subtipo 1A, la **buspirona** y la **eltoprazina,** fármaco este último que indujo a introducir el término *serenante*, como producto capaz de tratar selectivamente la agresión sin afectar la capacidad motriz y el funcionamiento general del individuo.

La **buspirona** es clasificada como ansiolítico no benzodiazepínico (v. cap. 26). Es posible que la estimulación 5-HT_{1A} consiga modular conductas compulsivas y de mala adaptación mediante modificaciones de respuestas anormales a situaciones de estrés. La dosis de buspirona oscila entre 20 y 50 mg/día. El efecto no es inmediato y requiere 1 o 2 semanas de observación.

La **eltoprazina**, derivado fenilpiperazínico de la fluprazina (fig. 34-1), es un agonista de varios subtipos de receptores 5-HT_1 (A, B y C por lo menos) que, a diferencia de la buspirona, carece de afinidad por receptores dopaminérgicos. En diversos modelos experimentales de agresión mostró actividad depresora sin afectar otras formas de comportamiento. Se ha utilizado en varios grupos de personas que muestran conducta agresiva: ancianos con demencia, pacientes psicóticos o con trastornos de la personalidad, y personas con deficiencia mental. Aunque los resultados son variables, hay grupos en los que la respuesta es positiva a dosis que oscilan entre 10 y 30 mg/día; en ocasiones, la respuesta positiva ha sido mayor en quienes muestran mayor grado de agresividad. Por vía oral, la biodisponibilidad del fármaco es completa y tiene una semivida de 5-12 horas. Puede ocasionar somnolencia o, por el contrario, agitación e insomnio.

2.3. *Fármacos que deprimen la actividad noradrenérgica*

Diversos estudios experimentales sugieren que en la agresión hay un aumento de actividad noradrenérgica, aunque a veces no se pueda descartar que sea efecto y no causa de la agresión. Mutaciones génicas que producen supresión de la actividad MAO A provocan personalidad con alto índice de episodios agresivos. Los fármacos empleados han sido los bloqueantes β-adrenérgicos y de ellos especialmente el **propranolol** y, en menor grado, el **nadolol,** lo cual sugiere que el bloqueo de síntomas periféricos relacionados con los impulsos agresivos también puede ayudar a controlar en parte este tipo de conducta.

El **litio** tiene una acción estabilizadora de los trastornos maníacos (v. cap. 32), por lo que se pensó que podría servir también para aplacar los ataques de ira y agresión. En parte lo consigue y, aunque su efecto dista de ser constante, son numerosos los estudios que muestran una acción positiva. Para ello, la concentración sérica debe alcanzar 1 mEq/l o incluso mayor, y mantenerla durante varias semanas ya que el efecto no es inmediato, con el consiguiente riesgo de toxicidad. No se conoce su mecanismo de acción, pero puede estar en relación con su capacidad de amortiguar ciertos elementos de la transmisión sináptica de carácter catecolaminérgico.

2.4. *Neurolépticos*

Durante muchos años, los neurolépticos, bloqueantes de receptores dopaminérgicos, fueron los fármacos de elección para el tratamiento de la conducta agresiva. Ciertamente llegan a reducirla, pero a costa de interferir en otras formas de actividad de la persona, debido a su acción sedante. Carecen, pues, de selectividad. Además, el tratamiento prolongado puede desencadenar numerosas reacciones adversas (v. cap. 31), por lo que actualmente se recurre a ellos cuando han fallado otros métodos. Los neurolépticos más utilizados han sido la **clorpromazina,** la **tioridazina** y el **haloperidol.** En los últimos años se ha empezado a recurrir a los atípicos, como la **clozapina**, aunque provoca bastante sedación, y sobre todo a la **risperidona,** de 4 a 12 mg/día, que posee escasa actividad sedante y provoca menos reacciones extrapiramidales.

2.5. *Otros fármacos*

Se ha propuesto la utilización de anticonvulsivantes (**fenitoína, carbamazepina** y **valproato,** v. cap. 29) en ca-

sos de agresión impulsiva, con ataques de ira en los que el individuo es incapaz de procesar válidamente la información. Se basa en la posibilidad de que pueda existir un foco hiperactivo que perturbe dicho procesamiento informativo. Su eficacia responde más a informes de tipo anecdótico.

3. Conducta autolesiva

La conducta autolesiva consiste en la repetición de actos que ocasionan lesiones a la propia persona que los realiza: mordisqueo, arañazos, golpes en la cabeza, bofetadas, etc. Es una forma de conducta que puede surgir como brote de una reacción psicótica, aunque se realiza mayoritariamente por personas con profunda afectación de su capacidad mental y especialmente en la población con autismo. Las mismas reflexiones de carácter analítico expuestas en el apartado anterior son aplicables en éste y continúa siendo válido el criterio ya expresado de recurrir inicialmente a tratamientos analíticos y conductuales. Si éstos fallan, no se debe rechazar la terapia farmacológica, siempre que sea bien evaluada y seguida por un equipo a poder ser multidisciplinario.

En la clínica se han usado (y se ha abusado de) los neurolépticos, siendo la clorpromazina, la tioridazina y el haloperidol los fármacos más utilizados, pero su eficacia es más que dudosa, aparte los problemas yatrógenos que generan. Su utilización se basa en la *hipótesis dopaminérgica*, ya que los agonistas dopaminérgicos incrementan la conducta autolesiva en modelos experimentales, mientras que los antagonistas la inhiben. Se aceptó el síndrome de Lesch-Nyhan como modelo natural en que hay conducta autolesiva, reducción de inervación dopaminérgica en zonas del estriado e hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos, particularmente los D_1. No existen antagonistas específicos D_1 clínicamente disponibles. Estudios realizados con **clozapina** en pacientes con esquizofrenia o trastornos orgánicos, junto con retraso mental moderado, agresión y episodios de autolesión, muestran una respuesta positiva. En pacientes esporádicos con retraso mental grave y conducta autolesiva refractaria a otras medidas, la clozapina ha dado resultados ambiguos que pueden merecer un estudio más completo.

Continúa prestándose mucha atención a la *hipótesis endorfínica*, basada en dos tipos de datos: el aumento relativo de β-endorfina que se aprecia en el LCR y en el plasma de pacientes con autismo o con graves signos de conducta autolesiva (especialmente si el método de medición del péptido por inmunoanálisis utiliza anticuerpos de la fracción C-terminal), y en la relativa eficacia que muestran los antagonistas opioides en el control de este tipo de conducta. La hipótesis propone que la conducta autolesiva puede ser consecuencia de una sobreprotección de la sensibilidad dolorosa con incremento del umbral al dolor, originados por el exceso de actividad opioide endógena; la conducta autolesiva sería un modo de optimizar el nivel de estímulos que desea sentir el individuo. O bien, esta conducta facilitaría la liberación endógena de opioides, los cuales provocarían un estado de satisfacción que induciría a repetir la conducta: sería una forma de autoadicción.

Son numerosos los estudios realizados con el antagonista opioide **naltrexona** (v. cap. 25), aunque cada uno de ellos suele incluir un número pequeño de pacientes. En conjunto se puede afirmar que la naltrexona puede ser parcialmente eficaz, aunque no faltan estudios en los que la acción es negativa. Ello significa que: *a)* hay un grupo de pacientes que responde y otro que no lo hace (quizá los que mejor respondan coinciden con los que presentan niveles altos de β-endorfina); *b)* en los que responden, la respuesta puede ser parcial, no total, y *c)* hay formas de autolesión que son mejor controladas que otras (p. ej., el autogolpeo de la cabeza con las manos, o el choque de la cabeza contra objetos). Las dosis de naltrexona utilizadas son de 0,5 a 2 mg/kg. La respuesta no es inmediata sino que requiere unos días de estabilización.

Por último, también se han utilizado otros fármacos, con respuestas esporádicas, como son el carbonato de **litio**, la **carbamazepina**, la **buspirona** y el **propranolol**. Sus efectos son harto inconstantes, pero dadas las enormes dificultades que esta conducta plantea, se comprende que se ensayen, aunque requieren que se haga un seguimiento correcto.

4. Conductas estereotipadas

Se entiende por conducta con estereotipias un conjunto de actos motores que carecen de objetivos. Se observan en ocasiones en personas con alteraciones psicóticas y otras veces en individuos con deficiencia mental. El tipo de movimiento es muy variado: balanceo del cuerpo, agitación de manos y pies, giros de cabeza, manipulación continuada de objetos con movimientos siempre iguales, etc.

Experimentalmente es sencillo generar movimientos estereotipados, tanto en diversas especies animales como en la humana, mediante la activación de receptores dopaminérgicos centrales con fármacos que activan este sistema (apomorfina, anfetamina, ergóticos, etc.). Y de la misma manera, estos movimientos son controlados con relativa facilidad por los fármacos que bloquean estos receptores (los neurolépticos). Por ello, la actividad estereotipada está íntimamente asociada a la activación de vías dopaminérgicas centrales, en particular las que proyectan desde el mesencéfalo hasta el núcleo *accumbens* y al neoestriado. Debe recordarse, en este sentido, que la acción tóxica de la anfetamina y la cocaína, así como la hipersensibilidad dopaminérgica manifestada al suspender la medicación neuroléptica, se caracteriza por la aparición de movimientos estereotipados.

El control de este tipo de conducta en pacientes psicóticos y en deficientes mentales se consigue con neurolépticos, como haloperidol, tioridazina, clorpromazina o clozapina (v. cap. 31), pero se tendrán en cuenta los efectos secundarios que puedan afectar el funcionamiento diario de los pacientes.

5. Hiperactividad con déficit de atención

Es un síndrome que suele aparecer en la edad infantil, caracterizado por gran nerviosismo motórico (azogue), que vuelve al niño incapaz de estarse quieto: cambia de ocupación constantemente, muestra una gran impulsividad y, quizá como consecuencia de lo anterior o como algo añadido, padece una grave pérdida en su capacidad

para fijar la atención y, sobre todo, para mantenerla. Esta conducta crea problemas de convivencia familiar y escolar, así como problemas de aprendizaje y aprovechamiento escolar. Es importante, sin embargo, no achacar a este cuadro situaciones que son estrictamente etapas evolutivas propias del desarrollo y que, si el desarrollo es lento, como ocurre en la deficiencia mental, pueden prolongarse más de lo habitual.

La hipótesis biológica más razonable que explica este cuadro es la existencia de una deficiencia conjunta en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos centrales que proyectan a la corteza cerebral y a núcleos subcorticales, e intervienen en el mantenimiento de la atención y de la correcta actividad motora. La disposición horizontal de sus arborizaciones monoaminérgicas en las capas corticales, tanto de la corteza prefrontal y corteza cingulada, como en áreas parietales de asociación, que son las áreas directamente más implicadas en los fenómenos de atención, permite que operen de forma moduladora sobre la actividad de los circuitos córtico-estrío-tálamo-corticales. Estudios funcionales de neuroimagen realizados en personas con hiperactividad y déficit de atención confirman la existencia de cierto grado de hipofunción de esas áreas corticales.

A la vista de lo expuesto se comprende que los fármacos más útiles sean los estimulantes que engloban la actividad noradrenérgica y dopaminérgica: metilfenidato, dexanfetamina y pemolina-magnesio. Su eficacia es parcial en cuanto que hay personas que responden mejor que otras y visible tanto en niños como en adultos.

El **metilfenidato** (fig. 34-1) inhibe la recaptación de ambas catecolaminas y facilita la liberación de dopamina. Sus acciones son parecidas a las de la anfetamina (v. cap. 33), produciendo insomnio y anorexia. En los niños con hiperactividad y déficit de atención, consigue que la actividad sea más eficaz e intencionada y mejora la capacidad de aprendizaje. En estas edades, a dosis superiores a los 20 mg/día puede retrasar el crecimiento, efecto que es reversible.

Tiene una biodisponibilidad del 10-50 %, con un $t_{máx}$ de unas 2 horas, pero se absorbe más lentamente cuando el preparado es de liberación retardada. Su semivida es de 1-2 horas. Se metaboliza con rapidez ofreciendo un fenómeno de primer paso alto. Debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas de 5 mg por la mañana y al mediodía, incrementando semanalmente a razón de 5 mg hasta alcanzar empíricamente un buen efecto terapéutico o efectos tóxicos. La dosis final oscila entre 20 y 40 mg diarios con un límite máximo de 80 mg. Puede producir tolerancia. En el tratamiento de la narcolepsia, la dosis es de 20-60 mg por día. No debe utilizarse en niños menores de 6 años.

Las reacciones adversas más frecuentes son: nerviosismo, desasosiego e insomnio; a veces, anorexia, pérdida de peso, palpitaciones y molestias gástricas. No es recomendable utilizarlo antes de los 6 años. En caso de intoxicación aguda, aparecerán graves síntomas de excitación adrenérgica periférica y central.

La **dexanfetamina** activa también sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos, con potencia superior a la de la anfetamina racémica (v. cap. 33). En el síndrome de hiperactividad con déficit de atención mejora y centra la actividad escolar, pero a veces se aprecia hiperactividad de rebote cuando el efecto terapéutico ha desaparecido. El tratamiento se inicia con 5 mg por la mañana y al mediodía, y se va aumentando semanalmente hasta llegar a los 25 mg/día. Se absorbe con rapidez y de forma completa por vía oral, y su efecto puede durar entre 4 y 24 horas. Los efectos secundarios y síntomas de intoxicación son los propios de la anfetamina.

La **pemolina** actúa por mecanismos parecidos, aunque su eficacia parece algo menor. Tiene la ventaja de que basta administrarla una vez al día; la dosis inicial es de 20 mg/día, con incrementos semanales hasta un máximo de 120 mg/día. La mejoría se produce algunas veces a las 3-4 semanas.

Todos estos estimulantes centrales pueden producir reacciones adversas: insomnio inicial (especialmente cuando la dosis se administra a última hora de la tarde), pérdida de apetito, falta de humor, nerviosismo, desasosiego, palpitaciones y molestias gástricas; algunos niños desarrollan comportamientos compulsivos con brotes de agresión. Rara vez pueden aparecer reacciones psicóticas o retraso en el crecimiento que, aunque no afectan la estatura en la edad adulta, indican que ha de controlarse el peso y la talla durante el tratamiento. En caso de intoxicación aguda aparecerán signos de intensa activación adrenérgica periférica y central. Con la pemolina se han descrito algunos casos de alteración hepática, con aumento de transaminasas.

En ocasiones se han utilizado también fármacos antidepresivos, como la imipramina, y la clonidina.

BIBLIOGRAFÍA

Aman MG. Efficacy of psychotropic drugs for reducing self-injurious behavior in the developmental disabilities. *Ann Clin Psychiat* 1993; 5: 171-188.

Anónimo. Aniracetam: preliminary evidence of efficacy warrants further comparative studies. *Drugs Ther Perspect* 1994; 4 (7): 4-6.

Anónimo. Tacrine offers modest benefits in some patients with Alzheimer's disease. *Drugs Ther Perspect* 1996; 4 (12): 1-4.

Anónimo. Alzheimer's disease: cost containment is awaiting drug development. *Drugs Ther Perspect* 1996; 7 (9): 13-15.

Arnold LE. Clinical pharmacological issues in treating psychiatric disorders of patients with mental retardation. *Ann Clin Psychiatr* 1993; 5: 189-198.

Atabay C, Cagnoli CM, Kharlamov E, Ikonomovic MD, Manev H. Removal of serum from primary cultures of cerebellar granule neurons induces oxidative stress and DNA fragmentation: protection with antioxidants and glutamate receptor antagonists. *J Neurosci Res* 1996; 43: 465-475.

Borre RV, Vermote R, Buttiëns M et al. Risperidone as and-therapy in behavioral disturbances in mental retardation: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 167-171.

Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 1995; 58: 191-201.

Calvani M, Carta A. Clues to the mechanism of action of acetyl-L-carnitine in the central nervous system. *Dementia* 1991; 2: 1-6.

Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi, MG, Massari DC. Effects of phosphatidyl serine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991; 41: 644-649.

Deb S, Fraser W. The use of psychotropic medication in people with learning disability: towards rational prescribing. *Human Psychopharmacol* 1994; 9: 259-272.

Dierssen M, Vivas NM, Marmol F, Salles J, Badia A. The action of THA on noradrenergic effector systems: its interaction with cholinergic transmission in brain. *Neuropharmacology* 1995; 34: 367-375.

Flórez J. La farmacología de las conductas anormales en la deficiencia mental. *Siglo Cero* 1994; 25: 5-25.

Flórez J, Dierssen M. Agentes nootrópicos y los llamados vasodilatadores cerebrales. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 18: 169-176.

Freeman SE, Dawson RM. Tacrine: A pharmacological review. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 257-277.

Gillberg C. Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 239-245.

Giurgea C, Salamanca M. Nootropic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol* 1977; 1: 235-247.

Koning P, Mak M, de Vries MH et al. Eltoprazine in aggressive mentally handicapped patients: a double-blind, placebo- and baseline controlled multi-centre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 187-194.

Lamy PP. The role of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1994; 1: 146-165.

Mercugliano M. Neurotransmitter alterations in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ment Retard Develop Dis Res Rev* 1995; 1: 220-226.

Monteith DK, Emmerling MR, Garvin J, Theiss JC. Cytotoxicity study of tacrine, structurally and pharmacologically related compounds using rat hepatocytes. *Drug Chem Toxicol* 1996; 19: 71-84.

Olivier B, Mos J, Hartog J, Rasmussen D. Serenics. *Drugs News Perspect* 1990; 3: 261-271.

Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward. *Drugs* 1997; 53: 752-768.

Poschel BPH. New pharmacological perspectives on nootropic drugs. En: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. *Handbook of Psychopharmacology*, vol. 20: *Psychopharmacology of the Aging Nervous System.* Nueva York: Plenum Press, 1988.

Spagnoli A et al. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 1726-1732.

Stoll L, Schubert T, Muller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic function in the mouse: partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 39-44.

Thompson T, Hackenberg T, Cerutti D, Baker D, Axtell S. Opioid antagonist effects on self-injury in adults with mental retardation: response form and location as determinants of medication effects. *Am J Ment Retard* 1994; 99: 85-102.

Thompson T, Schroeder SR, eds. Self-injury in developmental disabilities: neurobiological and environmental disabilities. *Ment Retard Develop Dis Res Rev* 1996; 1: 87-148.

Troisi A, Vicario E, Nuccetelli F, Ciani N, Pasini A. Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult in patients with mental retardation and epilepsy. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 73-76.

Verhoeven WMA, Tuinier S. The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 502-508.

Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam: an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging* 1991; 1: 17-35.

Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 766-773.

35

Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos

J. Tamargo y *E. Delpón*

I. CONCEPTOS FUNDAMENTALES SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

1. Definición

Se entiende por insuficiencia cardíaca la situación en la que el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto adecuado en relación con el retorno venoso y las necesidades tisulares de cada momento. En una definición más práctica, pero también imprecisa, puede considerarse la insuficiencia cardíaca un síndrome caracterizado por síntomas y signos físicos secundarios a una alteración de la función ventricular, de las válvulas cardíacas o de las condiciones de carga de los ventrículos. La disminución del volumen minuto cardíaco es responsable de los signos y síntomas de hipoperfusión tisular (fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio); a su vez, la sangre que no puede ser expulsada durante la sístole cardíaca se acumula retrógradamente originando los signos y síntomas de congestión pulmonar (disnea y edema pulmonar). La incapacidad para enviar sangre a los tejidos puede ser producida por un déficit de la contractilidad, *insuficiencia cardíaca sistólica*, que se caracteriza por síntomas secundarios a la disminución del volumen minuto y a la hipoperfusión tisular. Sin embargo, hasta en el 40 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca la función sistólica y la eyección ventriculares son normales y presentan una alteración de la distensibilidad ventricular, es decir, una insuficiencia cardíaca diastólica en la que predominan los signos de congestión pulmonar si hay una cavidad ventricular normal. La insuficiencia cardíaca es un grave problema sociosanitario, ya que su prevalencia aumenta de forma progresiva con la edad (menos del 1 % en la población menor de 60 años y el 10 % en la de más de 80 años). En la actualidad representa la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años y la principal causa de muerte en la mayoría de las cardiopatías. Se calcula que la mortalidad a 5 años es del 50-60 %, aunque la mortalidad anual de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (en clase funcional III-IV), que necesitan tratamiento médico múltiple para controlar sus síntomas, está próxima al 50 %.

2. Regulación de la función ventricular

La función ventricular global depende de la interacción de 4 factores que regulan el volumen de sangre expulsado por el corazón (volumen minuto). Tres de ellos, la precarga, la poscarga y la contractilidad, determinan el volumen de sangre que expulsa el corazón con cada latido o volumen de eyección, mientras que la frecuencia cardíaca actúa directamente sobre el volumen minuto (fig. 35-1). Todos estos factores están influenciados por el tono simpático.

La *precarga* o fuerza que distiende el miocardio antes de contraerse está representada por la presión de la pared ventricular al final de la diástole. Por ello se ha equiparado la precarga a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, aunque según la ley de Laplace también intervienen el tamaño del ventrículo y el espesor de su pared (tensión = presión $\times$ radio/2 $\times$ espesor de la pared), así como la volemia, el tono venoso, la distensibilidad ventricular y la contribución de la aurícula al llenado ventricular. La relación entre los valores de precarga y los del volumen latido da origen a una curva de función ventricular (fig. 35-2 A), en la que la fase ascendente representa la ley de Frank-Starling y valores por encima de 20-25 mm Hg indican la aparición de congestión y edema pulmonar.

La *poscarga* es la fuerza contra la cual se contrae el músculo cardíaco, es decir, la fuerza que debe desarrollar el ventrículo para abrir las válvulas sigmoideas y enviar la sangre a las arterias aorta y pulmonar. Según la ley de Laplace, es directamente proporcional a la presión intraventricular y al tamaño del ventrículo durante la sístole, e inversamente proporcional al espesor de la pared. En la práctica clínica, la poscarga se equipara a las resistencias vasculares periféricas, que son el principal componente de resistencia contra el que ha de operar el ventrículo como bomba. Éstas son directamente proporcionales a la presión arterial e inversamente proporcionales al volumen minuto (resistencias = presión arterial/volumen minuto), por lo que un aumento de

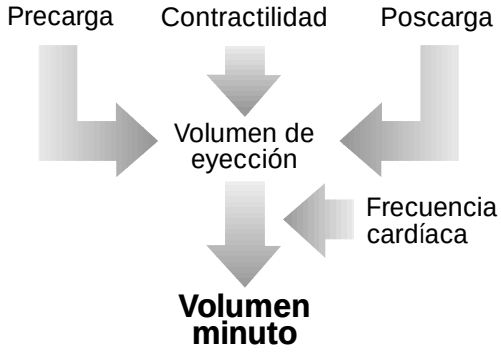


Fig. 35-1. Factores que regulan la función ventricular.

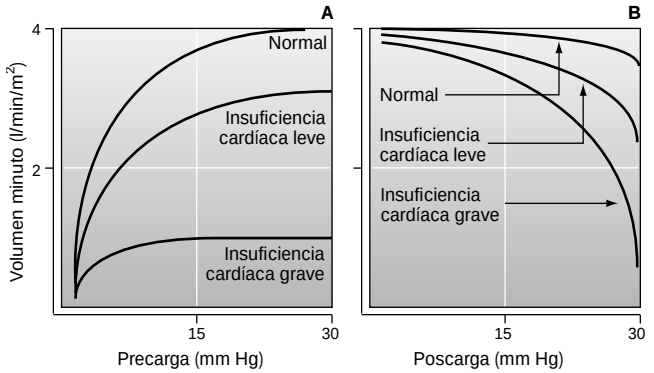


Fig. 35-2. Relación entre la precarga (A), la poscarga (B) y el volumen minuto. Para el mismo aumento de la precarga, el volumen minuto es mayor cuanto mejor es el estado contráctil del músculo. Lo contrario sucede con la poscarga, que guarda una relación inversa con el volumen minuto. La influencia de la precarga es máxima en el corazón normal, mientras que el efecto de las variaciones de la poscarga es más evidente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

las resistencias periféricas disminuirá el volumen minuto (fig. 35-2 B). Esto es importante, ya que el aumento de las resistencias periféricas es la vía final común de actuación de varios mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca; este aumento tiene por objeto mantener cifras de presión arterial adecuadas para mantener la perfusión tisular, pero disminuye el volumen minuto.

En el miocardio normal, las variaciones en la precarga son las principales responsables de los cambios en el volumen minuto, de forma que pequeñas modificaciones de ésta producen importantes variaciones del volumen minuto (fig. 35-2 A). Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca, la curva de función ventricular que correlaciona ambos parámetros es plana, por lo que cambios importantes de la precarga apenas modifican el volumen minuto. Por lo tanto, en estas condiciones las variaciones del volumen minuto dependen fundamentalmente de la poscarga (fig. 35-2 B). Ello es la base de la utilización de los fármacos vasodilatadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (v. cap. 36).

La *contractilidad* es la fuerza que desarrolla el corazón al contraerse. Este parámetro está determinado por la concentración de calcio intracelular libre, $[Ca^{2+}]_i$, y el tono simpático. La contractilidad cardíaca está deprimida en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que cursa con bajo volumen minuto (p. ej., postinfarto de miocardio), puede ser normal en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica o incluso estar aumentada en algunas situaciones de sobrecarga ventricular (p. ej., insuficiencia mitral). La *frecuencia cardíaca* está controlada por el tono vegetativo. En el miocardio sano, el aumento de la frecuencia cardíaca incrementa tanto el volumen minuto (volumen minuto = volumen sistólico × frecuencia cardíaca) como la contractilidad cardíaca. En el miocardio insuficiente aumenta el tono simpático, produciéndose una taquicardia compensadora que intenta mantener el volumen minuto.

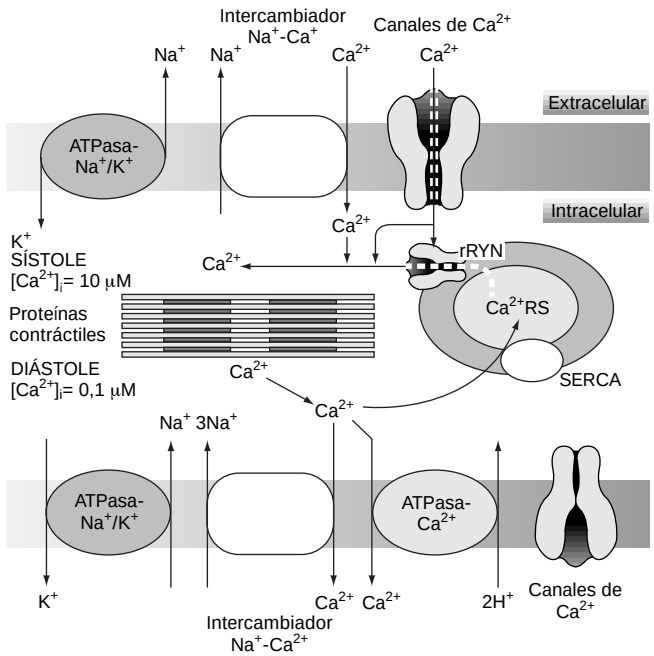


Fig. 35-3. Mecanismos implicados en la regulación del acoplamiento excitación-contracción cardíaca. rRYN: receptores de rianodina; SERCA: ATPasa-Ca^{2+}-dependiente del retículo sarcoplásmico; ATPasa-Na^+/K^+: ATPasa-Na^+/K^+-dependiente; ATPasa-Ca^{2+}: ATPasa-Ca^{2+}-dependiente del sarcolema.

3. Control de la contractilidad cardíaca

El acoplamiento excitación-contracción de la célula cardíaca está determinado por la $[Ca^{2+}]_i$, a la altura del complejo proteico actina-troponina–tropomiosina. Como muestra la figura 35-3, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ es el resultado de la activación, durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, de una corriente lenta de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L (I_{Ca}: corriente de calcio) y, en menor medida, a través del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Una pequeña cantidad del Ca^{2+} que penetra a través de los canales de tipo L interactúa directamente con las proteínas contráctiles, pero es insuficiente para generar una respuesta contráctil. La mayoría del Ca^{2+} que penetra se acumula en los canales de rianodina (v. pág. 37) que se localizan en la membrana de las cisternas del retículo sarcoplásmico, que están dispuestas cerca de los canales L. Este aumento localizado de la $[Ca^{2+}]_i$ activa y abre los canales sensibles a rianodina y aumenta la liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico; el resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en las proteínas contráctiles que es el responsable de la contracción del músculo cardíaco. A este proceso se le denomina *liberación de Ca^{2+} provocado por el Ca^{2+}*.

La relajación tiene lugar cuando disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ a la altura de las proteínas contráctiles. Este proceso se produce por: *a)* la reincorporación del Ca^{2+} en sus depósitos intracelulares tras la activación de una ATPasa-Ca^{2+}-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA), cuya actividad se regula por la fosforilación de la proteína fosfolambdano provocada por la proteín-cinasa A activada por el AMPc intracelular —cuando la concentración de AMPc aumenta (p. ej., por agonistas β-adrenérgicos o inhibidores de la fosfodiesterasa III), se fosforila el fosfolambdano y aumenta la velocidad a la que el Ca^{2+} se reincorpora en el retículo sarcoplásmico— y *b)* su salida al medio extracelular, bien por la activación de una ATPasa de la membrana celular (bomba de Ca^{2+}) activada por la calmodulina, o por el intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Por lo tanto, a diferencia de la contracción, la relajación cardíaca es un proceso activo que consume ATP.

En muchos pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que se altera no es la sístole, sino los mecanismos que reducen la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole, lo que se traduce en una disminución de la velocidad de relajación ventricular (de la distensibilidad ventricular), un aumento de la tensión basal y una reducción de la fuerza contráctil máxima desarrollada. Entonces se habla de *disfunción ventricular diastólica*.

4. Mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el organismo pone en marcha diversos mecanismos que intentan compensar la reducción del vo-

lumen minuto. Unos son cardíacos, como la dilatación o la hipertrofia ventricular y otros modifican la circulación periférica. Estos mecanismos, aunque a corto plazo son beneficiosos, a largo plazo suelen ser perjudiciales, ya que aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente.

La incapacidad para mantener un volumen minuto adecuado aumenta la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, dilatando el ventrículo. Esta *dilatación* aumenta la fuerza contráctil y el volumen de eyección para un mismo grado de acortamiento de la fibra cardíaca (ley de Frank Starling). Sin embargo, este mecanismo de compensación tiene un límite, ya que a partir de cierto grado de dilatación no aumenta la fuerza contráctil, y asimismo, si la capacidad contráctil del miocardio está muy reducida, la curva de función ventricular es plana y el aumento de la precarga no aumenta el volumen de eyección (fig. 35-2 A). El aumento de la precarga, además, tiene dos inconvenientes: *a)* incrementa la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, pudiendo aparecer signos de congestión pulmonar (disnea) y *b)* incrementa la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2, lo que puede producir una cardiopatía isquémica o agravar la existente.

La *hipertrofia ventricular* implica un aumento en el volumen de los miocitos cardíacos y un marcado aumento de la matriz extracelular. Es un mecanismo compensador relativamente rápido en las sobrecargas de presión, que intenta reducir el estrés de la pared ventricular y aumentar la función sistólica. Sin embargo, la hipertrofia tiene importantes inconvenientes, ya que disminuye la distensibilidad ventricular y dado que no se acompaña de un aumento paralelo de la perfusión miocárdica puede producir un cuadro de isquemia miocárdica incluso en ausencia de enfermedad coronaria. Además, la hipertrofia *per se* aumenta la mortalidad incluso en pacientes que todavía no presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

En la insuficiencia cardíaca, incluso asintomática, tiene lugar la *activación de diversos sistemas neurohumorales* (fig. 35-4) y predominan los que producen vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y efectos proliferativos (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina–aldosterona, vasopresina y endotelinas) sobre los que producen vasodilatación, eliminación de Na^+ y agua, y con propiedades antiproliferativas (péptidos natriuréticos auriculares, prostaglandinas, dopamina y óxido nítrico). A corto plazo, la activación neurohumoral produce vasoconstricción arteriovenosa, que ayuda a mantener una presión arterial adecuada y redistribuye el flujo sanguíneo (aumenta a nivel cerebral y coronario, y disminuye a nivel renal y esplácnico), y aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Sin embargo, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa aumenta la pre y poscarga; la retención hidrosalina facilita la aparición de edemas y signos de congestión pulmonar, y el aumento de la frecuencia cardíaca genera la aparición de taquiarritmias e incrementa las demandas miocárdicas de O_2 y la isquemia cardíaca, que es la principal causa de insuficiencia cardíaca. Todos estos efectos deprimen aún más la función ventricular y la perfusión cardíaca, cerrándose el círculo vicioso. En la actualidad disponemos de numerosos datos que correlacionan la activación neurohormonal con el empeoramiento de la función ventricular y de la capacidad funcional, la progresión de la insuficiencia cardíaca y un aumento de la morbi/mortalidad del paciente.

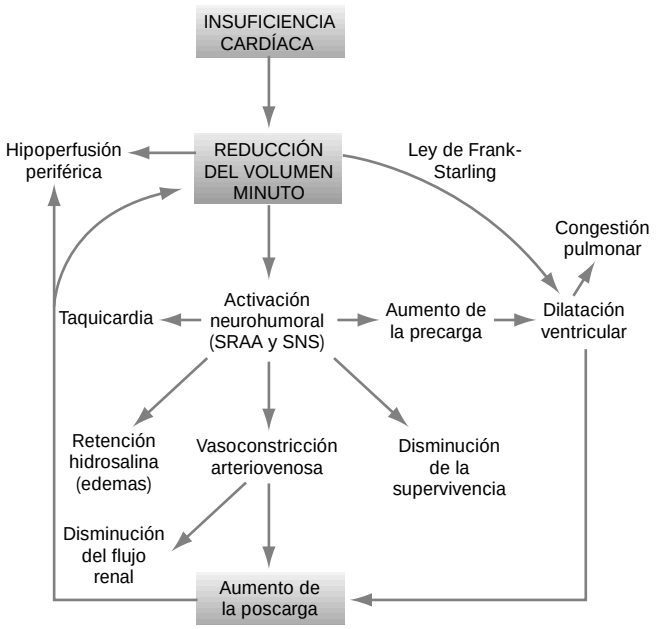


Fig. 35-4. Mecanismos de compensación que produce la disminución del volumen minuto cardíaco. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático.

5. Posibilidades terapéuticas en la insuficiencia cardíaca

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca tiene como objetivo: *a)* disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente; *b)* corregir las alteraciones hemodinámicas; *c)* moderar los mecanismos compensadores neurohumorales (aumento del tono simpático y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona); *d)* reducir la morbilidad (visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones) y mejorar la calidad de vida, y *e)* prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca y prolongar la vida del paciente. Este último objetivo al parecer está ligado directamente a la capacidad de los fármacos para inhibir la activación neurohumoral del paciente con insuficiencia cardíaca, de tal forma que aquellos fármacos que no la inhiben o la acentúan, aceleran la evolución de la enfermedad y acortan la supervivencia.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede realizarse utilizando fármacos que: *a)* aumentan la contractilidad (inotrópicos positivos) o *b)* mejoran el rendimiento hemodinámico cardíaco por reducir la precarga (diuréticos y vasodilatadores venosos) y/o la poscarga (vasodilatadores arteriales).

Los fármacos inotrópicos pretenden aumentar la contractilidad y el volumen minuto cardíaco a fin de adaptarlo a las necesidades metabólicas del organismo, actuando directamente sobre los miocitos cardíacos. Teóricamente, su utilidad será máxima en la insuficiencia cardíaca asociada a reducción de la función sistólica, que cursa con marcada cardiomegalia, disminución de la fracción de eyección y aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Por el contrario, en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca, pero sin reducción de la fracción de eyección y sin cardiomegalia, en los que la contractilidad se mantiene en límites normales, el empleo de inotrópicos positivos carece de sentido.

De los numerosos fármacos inotrópicos positivos tan sólo analizaremos 2 grupos farmacológicos:

a) Los *glucósidos cardiotónicos*, que aumentan la contractilidad y el volumen minuto, a la vez que disminuyen los mecanismos de activación neurohumoral.

b) Los *fármacos inodilatadores*, que incrementan la contractilidad y producen vasodilatación periférica.

Los fármacos *vasodilatadores arteriales* o *venosos* y los *fármacos diuréticos* mejoran la función ventricular y el rendimiento hemodinámico mediante el control y la moderación que ejercen sobre diversos componentes de los mecanismos compensadores neurohumorales. El control de la precarga y de la poscarga, así como de la retención hidrosalina, repercuten decisivamente sobre la función ventricular y los signos de congestión cardíaca. Los fármacos que actúan por estos mecanismos serán estudiados en el siguiente capítulo.

II. GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

1. Origen y características químicas

Son glucósidos heterósidos de estructura química similar que se encuentran en diversas plantas, especialmente en las hojas de la *Digitalis lanata* y de la *D. purpurea*, por lo que, de forma genérica, se los denomina también glucósidos digitálicos o simplemente digitálicos. El único glucósido utilizado actualmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la **digoxina,** que se obtiene de las hojas de la *D. lanata*. Su estructura química presenta (fig. 35-5) una aglicona o genina, constituida por un núcleo pentanoperhidrofenantreno al que se une en el C17 un anillo lactónico no saturado de 5 miembros y en el C3 una fracción glucídica, compuesta por tres moléculas de digitoxosa unidas por enlaces glucosídicos 1-4. También se encuentran glucósidos digitálicos en diversas plantas (estrofanto, escila y adelfa) y en la piel de algunos sapos (bufadienólidos), que los liberan como mecanismo de defensa contra los depredadores. De la *D. lanata* se obtiene la **digitoxina** y del *Strophantus gratus* la **uabaína** y la **estrofantina;** estos glucósidos han caído en

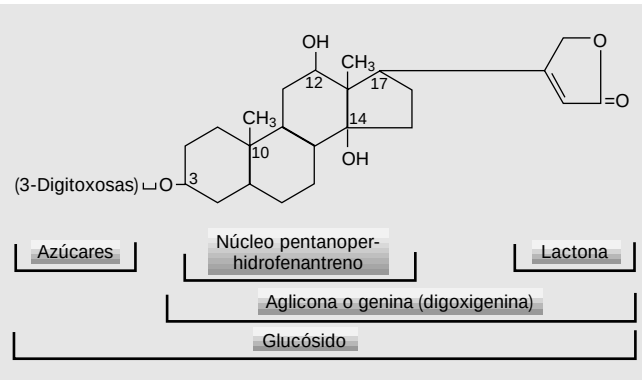


Fig. 35-5. Fórmula química de un digitálico típico, la digoxina.

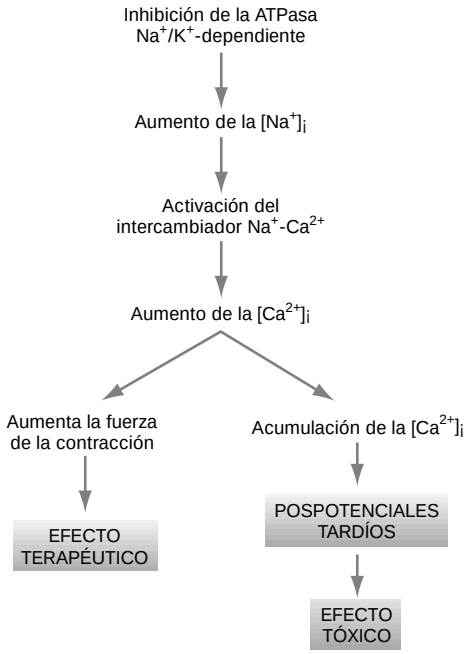


Fig. 35-6. Mecanismo por el que la digoxina produce sus efectos terapéuticos (aumento de la contractilidad cardíaca) y tóxicos (pospotenciales tardíos).

desuso debido a la mejor manejabilidad de la digoxina. Para que ejerzan su acción inotrópica positiva, es necesaria una lactona insaturada en el C17 y de un –OH en posición β en el C14. La genina es la responsable de la actividad farmacológica de la digoxina, mientras que la fracción glucídica contribuye a modificar la liposolubilidad, la potencia y las características farmacocinéticas del glucósido, alterando así el efecto farmacológico. Las características favorables de la digoxina han determinado que se convierta en el glucósido de máxima utilización en la actualidad.

2. Mecanismo de acción

La digoxina se fija de manera específica, saturable y con alta afinidad a la superficie externa de la subunidad α de la enzima ATPasa-Na^+/K^+-dependiente (bomba de Na^+) (fig. 35-6). La unión se produce tras la fosforilación en un residuo de ácido aspártico situado en la superficie citoplásmica de la enzima. El aumento de K^+ promueve la desfosforilación de la enzima y disminuye su afinidad por la digoxina, mientras que la reducción de K^+ la aumenta. Ésta es la base de la utilización de sales de K^+ en el tratamiento de la intoxicación digitálica.

El bloqueo de la enzima conduce a un incremento progresivo de la concentración intracelular de Na^+, $[Na^+]_i$, y a una reducción de la concentración intracelular de K^+. Este aumento de la $[Na^+]_i$ activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (3:1), aumentando la entrada de Ca^{2+} que se intercambia por Na^+, a la vez que disminuye la salida de

Ca^{2+}. El resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]$ a la altura de las proteínas contráctiles durante la sístole, lo que explicaría el incremento del número de interacciones actina–miosina y de la contractilidad cardíaca. Otros mecanismos que podrían contribuir, aunque en menor grado, al aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ serían la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico provocado por el Ca^{2+} y el aumento de la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L. Sin embargo, esta segunda posibilidad al parecer no es muy importante en el corazón, ya que el aumento de $[Ca^{2+}]_i$ acelera el proceso de inactivación de la corriente de entrada de Ca^{2+}.

El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ no sólo es responsable del aumento de la contractilidad, sino también de algunos signos cardíacos de la intoxicación digitálica, como los pospotenciales tardíos o el acortamiento de la duración del potencial de acción cardíaco, ya que el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa una corriente de salida de K^+.

3. Efectos cardiovasculares

Los digitálicos actúan directamente sobre las células musculares cardíacas, incrementando su actividad contráctil (efecto inotrópico positivo) y modificando su actividad eléctrica (tabla 35-1). Este aumento de la contractilidad y del volumen minuto cardíacos produce importantes cambios en los mecanismos compensadores neuroendocrinos, que activan la disminución del volumen minuto.

3.1. Efectos sobre la contractilidad cardíaca

En *preparaciones cardíacas aisladas*, la digoxina aumenta la velocidad de acortamiento y la fuerza contráctil máxima, a la vez que acelera la relajación muscular, por lo que disminuye la duración de la sístole, es decir, produce una contracción más rápida, más corta y más potente.

En *voluntarios sanos*, la digoxina produce una vasoconstricción arteriovenosa moderada que aumenta ligeramente las resistencias sistémicas y la presión arterial, a la vez que disminuye el retorno venoso, facilitando la acumulación de sangre a nivel portal. Estas acciones contrarrestan, en parte, su efecto inotrópico positivo y explican por qué en estos individuos la digoxina no aumenta, o incluso disminuye, el volumen minuto. La vasoconstricción se debe al hecho de que el bloqueo de la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente activa el intercambiador Na^+/Ca^{2+} y aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ en la fibra muscular lisa vascular.

En *pacientes con insuficiencia cardíaca*, la digoxina aumenta la fuerza contráctil y el volumen minuto, y disminuye la frecuencia cardíaca, la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, la presión capilar pulmonar, la tensión parietal y el índice cardiotorácico. Como consecuencia, mejora los signos de congestión pulmonar y de hipoperfusión tisular y aumenta la capacidad funcional evaluada como tolerancia al ejercicio. El aumento de la contractilidad y del volumen minuto aparece tanto en el corazón normal como en el insuficiente, aunque es mucho más marcado en este último y persiste a lo largo del tiempo, lo que indica que no aparece tolerancia a sus efectos. Como consecuencia, desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, es decir, aumenta el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular (fig. 35-7).

Tabla 35-1. Efectos cardíacos de la digoxina

Aumenta la contractilidad cardíaca
Acciones electrofisiológicas
Disminuye la frecuencia sinusal
Aumenta el automatismo ectópico cardíaco
Prolonga el período refractario del nodo AV
Acorta la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios auricular y ventricular
Deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca
Acciones neurohumorales
Aumenta el tono vagal
Inhibe el tono simpático
Reduce la actividad de la renina plasmática

La digoxina produce vasoconstricción coronaria en preparaciones vasculares aisladas. Sin embargo, este efecto no se observa en el corazón insuficiente ya que, al reducir la presión telediastólica ventricular y prolongar la diástole (produce bradicardia), podría aumentar incluso el aporte sanguíneo coronario. Además, aunque el aumento de la contractilidad miocárdica tiende a aumentar las demandas miocárdicas de O_2, este efecto es contrarrestado por la reducción del tamaño cardíaco

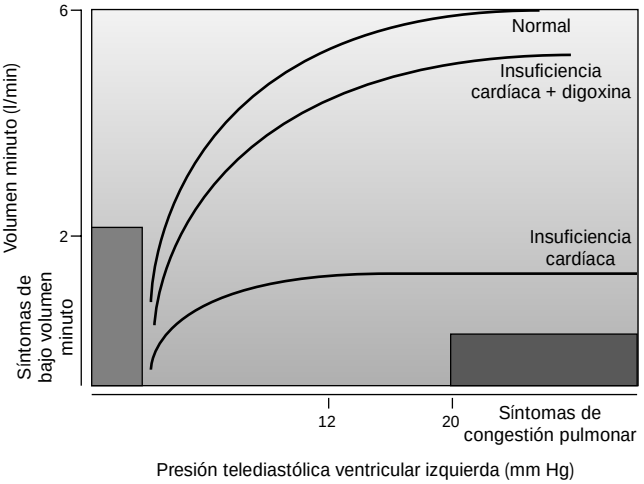


Fig. 35-7. Efecto de la digoxina sobre la curva presión-volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca. La digoxina aumenta la contractilidad y el volumen minuto, y desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, aumentando el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular.

y de la tensión parietal ventricular, y de la frecuencia cardíaca que produce. Ello explicaría por qué la digoxina incluso puede disminuir los episodios de angina en pacientes con cardiopatía isquémica.

3.2. Control neurohumoral

El aumento de la contractilidad y del volumen minuto producido por la digoxina inhibe los mecanismos compensadores neurohumorales (tono simpático y sistema renina-angiotensina-aldosterona) en el paciente con insuficiencia cardíaca. De hecho, a concentraciones plasmáticas inferiores a aquéllas con las que se obtiene el máximo aumento de la contractilidad cardíaca (~ 1,5 ng/ml), la digoxina restaura el efecto inhibitorio de los barorreceptores arteriales sobre la actividad simpática y reduce la actividad nerviosa simpática periférica y los niveles plasmáticos de noradrenalina y renina, pudiendo establecerse cierta correlación entre la inhibición de la activación neurohumoral y el incremento del volumen minuto. Esta inhibición neurohumoral contribuye a reducir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y los signos de congestión e hipoperfusión periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El aumento del volumen minuto también disminuye la vasoconstricción renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que conduce a un aumento del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular. Como consecuencia, la digoxina disminuye la reabsorción de Na^+ y agua, y produce un efecto natriurético que contribuye también a reducir la presión de llenado ventricular y la presión capilar pulmonar.

Puesto que otros fármacos inotrópicos positivos (agonistas β-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa III) aumentan la activación neurohumoral y disminuyen la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca, nos planteamos en la actualidad el interrogante de hasta qué punto los efectos beneficiosos de la digoxina en estos pacientes son atribuibles a su efecto inotrópico positivo o a su capacidad para inhibir la activación neurohumoral que presentan.

3.3. Efectos sobre las propiedades eléctricas del corazón

La digoxina modifica las propiedades eléctricas cardíacas de forma directa e indirecta (tabla 35-2). En relación con las acciones indirectas, *a dosis terapéuticas* produce un marcado aumento del tono vagal, efecto que predomina en la aurícula y nodo auriculoventricular (AV), y disminuye el tono simpático periférico. El aumento del tono vagal cardíaco sería el resultado de la sensibilización de los barorreceptores (aórticos, carotídeos y cardiopulmonares), la estimulación del centro cardioinhibidor vagal y el aumento de la liberación de acetilcolina a la altura de los terminales nerviosos cardíacos y de la sensibilidad de las células del nodo sinoauricular (SA) a la acetilcolina. La disminución del tono simpático se debe a la mejoría de la insuficiencia cardíaca. En cambio, *a dosis tóxicas*, produce un aumento del tono simpático, tanto por estimular ciertos núcleos del tronco cerebral como por inhibir la reincorporación de noradrenalina en los terminales nerviosos simpáticos de los que se ha liberado. Este aumento facilita la aparición de arritmias cardíacas y explica la eficacia de los bloqueantes β-adrenérgicos en el tratamiento de algunas taquiarritmias que aparecen en la intoxicación digitálica.

a) Potencial de acción cardíaco

A dosis terapéuticas, la digoxina aumenta la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica característica de las células automáticas cardíacas (fig. 35-8), incrementando la frecuencia de los marcapasos ectópicos cardíacos (algunas zonas del nodo AV y sistema de His-

Tabla 35-2. Efectos de los digitálicos sobre las propiedades eléctricas del corazón

	Fibras auriculares	Nodo sinusal	Nodo AV	Fibras ventriculares
Efectos directos				
Automatismo	Automatismo anormal	Aumenta	Aumenta	Anormal y pospotenciales tardíos
Período refractario	Se acorta		Se prolonga	Se acorta
Velocidad de conducción	Disminuye		Disminuye	Disminuye
Por aumento del tono vagal				
Automatismo		Bradicardia		
Período refractario	Se acorta		Se prolonga	
Velocidad de conducción		Disminuye		
Por reducción del tono simpático				
	Automatismo anormal		Alarga el PR Bloqueo AV	Arritmias

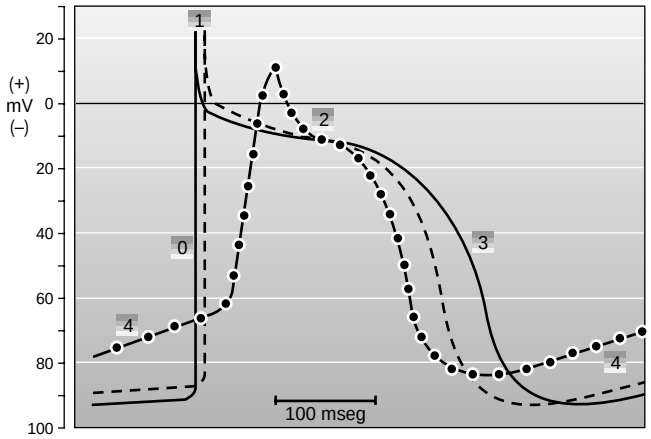


Fig. 35-8. Esquema que representa la acción de los glucósidos cardíacos sobre el potencial de acción celular en las fibras de Purkinje. Línea continua: potencial de control; línea discontinua: durante la fase terapéutica de la acción del glucósido (las fases 4 y 0 se han dibujado en desfase para evitar superposición); línea discontinua con puntos: durante un período de intoxicación.

Purkinje). A nivel auricular, la digoxina aumenta el tono vagal y acorta la duración del potencial de acción y del período refractario; ello explica por qué convierte el flúter auricular en fibrilación. También acorta el potencial de acción y el período refractario ventricular (acorta el intervalo QT del electrocardiograma, ECG), lo que podría deberse a un aumento de la conductancia al K^+ secundario al aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. El acortamiento del potencial de acción ventricular es muy variable, lo que explicaría las alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T del ECG.

A dosis tóxicas, el bloqueo de la bomba de Na^+ produce una progresiva despolarización del potencial de membrana, que inactiva la corriente de entrada de Na^+ y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca (el complejo QRS del ECG se ensancha). Esta despolarización acorta aún más el potencial de acción cardíaco y aumenta la frecuencia de los marcapasos ectópicos cardíacos. A nivel ventricular, las marcadas diferencias existentes en el acortamiento de la duración del potencial de acción unidas al aumento del automatismo (normal, anormal o por aparición de pospotenciales tardíos) y a la depresión de la conducción a través del sistema de His-Purkinje, facilitaría la aparición de arritmias ventriculares por reentrada, que en el paciente intoxicado pueden degenerar en fibrilación ventricular.

b) Automatismo

En la insuficiencia cardíaca se activa el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona apareciendo una taquicardia refleja que intenta compensar la disminución del volumen minuto. La digoxina aumenta el volumen minuto y restaura la capacidad de los barorreceptores para inhibir el aumento del tono simpático, suprimiendo la taquicardia refleja en el paciente con insuficiencia cardíaca. Además de este mecanismo, la digoxina reduce la frecuencia sinusal por una acción directa sobre las células del nodo sinoauricular, por aumentar el tono vagal y por reducir el tono simpático. Estos efectos también explican por qué a dosis tóxicas la digoxina puede producir bradicardia o bloqueo sinoauricular completo. Sin embargo, a dosis tóxicas, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y del tono simpático incrementa la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica y la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos cardíacos. Este aumento del automatismo es más marcado en las células del sistema de His-Purkinje, lo que unido a la bradicardia y al bloqueo de la conducción AV que la digoxina produce facilitaría la aparición de extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular durante la intoxicación digitálica.

A dosis tóxicas, la digoxina puede provocar otras dos formas de arritmogénesis: automatismo anormal y pospotenciales tardíos. El bloqueo de la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente despolariza el potencial de membrana por encima de –50 mV e inactiva completamente la corriente rápida de entrada de Na^+. En estas condiciones, la digoxina puede activar la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L y provocar la aparición de automatismo anormal en cualquier célula cardíaca. Los pospotenciales tardíos son despolarizaciones que aparecen una vez que la célula se ha repolarizado (fig. 35-9) y que si alcanzan el potencial umbral podrían ser responsables de los ritmos bigéminos y de algunas taquiarritmias ventriculares que aparecen durante la intoxicación digitálica. Los pospotenciales tardíos aparecen en situaciones en que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ (catecolaminas y digoxina) y podrían explicarse porque: *a)* si hay un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, la recaptación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico durante la relajación del músculo cardíaco va seguida de su posterior liberación durante la repolarización. Esta liberación activaría la conductancia de la membrana al Na^+ y al Ca^{2+}, generándose una corriente transitoria de entrada (I_{TI}) que despolariza el potencial de membrana y produce el pospotencial tardío y *b)* el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ estimula el intercambio Na^+-Ca^{2+}, produciendo un aumento en la conductancia de la membrana cardíaca al Na^+ que sería la responsable de la génesis del pospotencial tardío.

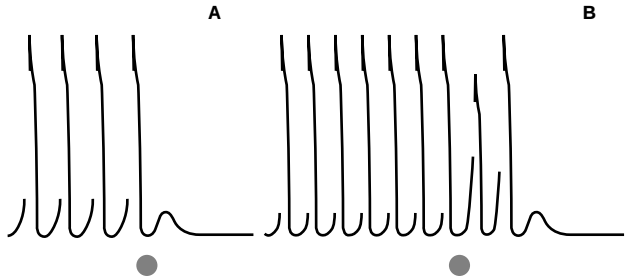


Fig. 35-9. Inducción de actividad desencadenada por pospotenciales tardíos en fibras de Purkinje. En A, las fibras se estimulan a 60/min y se observa cómo al suspender la estimulación (•), aparece un pospotencial que no alcanza el umbral. En B, la frecuencia aumenta a 120/min y puede verse cómo al suspender la estimulación, aparecen dos pospotenciales que alcanzan el umbral, generando dos extrasístoles (actividad desencadenada) que están seguidos de otros dos pospotenciales que no alcanzan el potencial umbral.

c) Período refractario

La digoxina acorta la duración del potencial de acción y del período refractario auricular y ventricular (acorta el intervalo QT del ECG). En cambio, tanto por aumentar el tono vagal como por inhibir el tono simpático, la digoxina prolonga el período refractario del nodo AV. Sin embargo, la digoxina está contraindicada en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular ya que al acortar el período refractario de la vía accesoria podría aumentar bruscamente la frecuencia ventricular.

d) Excitabilidad y velocidad de conducción

A dosis terapéuticas, la digoxina aumenta la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular. Sin embargo, *a dosis tóxicas* el bloqueo de la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente despolariza el potencial de membrana, inactiva parcialmente la I_{Na} y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción, por lo cual pueden aparecer bloqueos intracardíacos. Esta depresión es más marcada en la aurícula que en el ventrículo y en el sistema de His-Purkinje que en el músculo ventricular. Esta depresión de la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca favorece el bloqueo de la propagación del impulso cardíaco y la aparición de taquicardias ventriculares por reentrada, que pueden degenerar en fibrilación ventricular.

La digoxina deprime la velocidad de conducción a través del nodo AV y prolonga el intervalo PR del ECG, tanto por aumentar el tono vagal (este efecto predomina en el corazón trasplantado), como por inhibir el tono simpático. Ello explica su utilización para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auricular), así como la aparición a dosis tóxicas de diversos grados de bloqueo AV e incluso de disociación AV completa.

4. Propiedades farmacocinéticas

La digoxina se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 70-80 %; sus efectos aparecen por esta vía al cabo de 30-90 min (más tarde cuando se toma con los alimentos) y alcanzan su máximo al cabo de 1,5-5 horas. Por vía IV, su acción inotrópica aparece al cabo de 5-10 min y se alcanza su máximo a los 60 min. Se une poco (25 %) a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por el organismo (V_D = 4-7 l/kg), atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta. Se acumula en corazón, riñón e hígado, donde alcanza concentraciones 10-50 veces superiores a las plasmáticas; sin embargo, no se acumula en el tejido adiposo, por lo que la dosis debe calcularse de acuerdo con el peso magro corporal y no con el peso total corporal. Las concentraciones terapéuticas plasmáticas de digoxina oscilan entre 0,5 y 2 ng/ml.

La digoxina apenas se biotransforma en el hígado (10-20 %), eliminándose mayoritariamente por vía renal, el 75-80 % de forma inalterada. Esta eliminación diaria, que representa el 33 % de sus depósitos corporales, es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, por lo que la dosis de mantenimiento estará en consonancia con el aclaramiento de creatinina. La excreción renal varía con la edad, siendo 1,5-3 veces más rápida en niños que en adultos, mientras que en ancianos es 2-3 veces más lenta que en adultos jóvenes. La semivida es de 35-45 horas, por lo que sus acciones persisten 4-6 días después de suspender el tratamiento. Por vía biliar se excreta el 30 % de la digoxina de forma inalterada, pero en el intestino sufre un proceso de recirculación enterohepática, de tal forma que la eliminación diaria por mecanismos extrarrenales alcanza el 14 %. Esta recirculación contribuye también a la prolongada semivida de la digoxina.

El 10 % de los pacientes contiene en su intestino *Eubacterium lentum,* bacteria que convierte la digoxina en metabolitos inactivos en el tubo digestivo; en estos pacientes, el ajuste de la dosis de digoxina es más difícil que en la población general. El 50 % de la digoxina corporal se fija a la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente del músculo esquelético, disminuyendo este porcentaje en el anciano. El embarazo y el hipertiroidismo aumentan el número de puntos de unión, mientras que el hipotiroidismo lo reduce. Estas características explican la ineficacia de la hemodiálisis en pacientes intoxicados con digoxina.

En pacientes con azotemia prerrenal, el aclaramiento de digoxina se correlaciona mejor con el aclaramiento renal de la urea, lo que sugiere que el fármaco sufre también un proceso de reabsorción tubular. En pacientes con insuficiencia renal, su semivida se prolonga 2-4 veces, debiendo reducirse la dosis a la mitad y en nefropatías graves espaciar, además, el intervalo interdosis.

La β-**metildigoxina** es un compuesto semisintético que se absorbe de forma rápida y completa por vía oral (biodisponibilidad = 90 %). Por esta vía, sus acciones aparecen al cabo de 0,5-2 horas (al cabo de 5-20 min por vía IV). Se biotransforma en el hígado a digoxina, que posteriormente se elimina por vía renal. Su semivida de eliminación es de 48-72 horas. La **digitoxina** se absorbe al 100 %, se une fuertemente a la albúmina (95 %) y se elimina principalmente por metabolización, no por excreción renal. Tiene una semivida de eliminación de 4-7 días, que es independiente de la función renal, por lo que el nivel estable sólo se consigue a las 3 o 4 semanas de iniciar un tratamiento de mantenimiento.

5. Intoxicación digitálica

La digoxina presenta un estrecho margen terapéutico (fig. 35-10), por lo que la intoxicación digitálica continúa siendo relativamente frecuente, si bien tiende a disminuir como consecuencia de que se conocen mejor sus acciones, su utilización es cada vez menos frecuente al disponer de otras alternativas terapéuticas, se utilizan dosis bajas, se reconocen las numerosas interacciones farmacológicas que presenta y se monitorizan sus niveles plasmáticos en los pacientes hospitalizados más graves. En nuestro medio es frecuente prescribir dosis bajas de digoxina e indicar al paciente que la tome sólo 5 días a la semana. Esta práctica carece de base científica y permite asegurar que algunos pacientes no están recibiendo la dosis de digoxina necesaria para controlar la insuficiencia

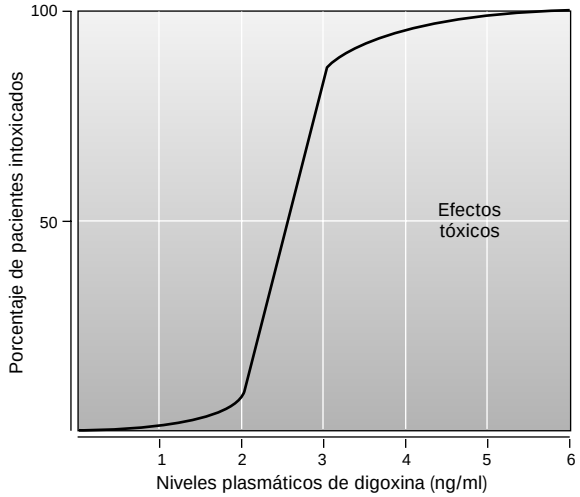


Fig. 35-10. Relación existente entre niveles de digoxinemia y la incidencia de intoxicación digitálica.

cardíaca. Durante la intoxicación digitálica aparecen reacciones adversas cardíacas y extracardíacas.

5.1. Manifestaciones cardíacas

La digoxina ocasiona la aparición de cualquier tipo de arritmia cardíaca, que a menudo precede incluso a las manifestaciones extracardíacas. Sin embargo, otras veces el ECG puede ser totalmente inespecífico. A nivel del nodo SA puede producir bradicardia e incluso paro cardíaco por bloqueo SA completo. A nivel supraventricular, provoca extrasístoles y taquicardias paroxísticas que pueden convertirse en flúter o fibrilación auricular; a nivel ventricular aparecen extrasístoles mono o plurifocales, bigeminismo, taquicardia e incluso fibrilación ventricular. A la altura del nodo AV pueden aparecen distintos grados de bloqueo de la conducción, que incluso preceden a la aparición de taquicardias por reentrada intranodal y ritmos idionodales. El masaje del seno carotídeo permite descubrir a veces la existencia de un bloqueo AV o un aumento del automatismo ventricular, incluso antes que estas alteraciones aparezcan en el ECG. Durante la intoxicación digitálica se puede apreciar en el ECG prolongación del intervalo PR y acortamiento del QT, aplanamiento o inversión de la onda T y depresión del segmento ST.

5.2. Reacciones adversas extracardíacas

a) Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal que ha sido atribuido a vasoconstricción arterial mesentérica. Las náuseas y los vómitos son debidos a irritación directa de la mucosa digestiva y, en particular, a una acción estimulante de la zona quimiorreceptora del área postrema; ello explica por qué la administración IV de digoxina produce también náuseas y vómitos.

b) Neurológicas (cefaleas, fatiga, neuralgias y parestesias) y psiquiátricas (delirio, desorientación, confusión, psicosis y alucinaciones). La desorientación y la confusión mental son más frecuentes en ancianos y pueden preceder a la aparición de arritmias cardíacas.

c) Visuales: visión borrosa, halos, escotomas y alteraciones de la percepción de los colores (discromatopsia para el amarillo y el verde), que al parecer son debidas a la acumulación de fármaco en el nervio óptico.

d) Endocrinas. La digoxina inhibe el metabolismo del β-estradiol y puede producir signos de hiperestrogenismo, como ginecomastia, galactorrea o cornificaciones vaginales que en mujeres posmenopáusicas pueden conducir a un falso diagnóstico de carcinoma.

5.3. Tratamiento de la intoxicación digitálica

Lo primero que debe realizarse es suprimir la digoxina, determinar la digoxinemia y administrar K^+ para desplazar el fármaco de sus receptores cardíacos. Se valorará si la dosis de digoxina administrada es la correcta para la edad, peso y función renal del enfermo, y se corregirán aquellos factores que puedan incrementar la intoxicación digitálica (p. ej., suprimir la administración de diuréticos que producen hipopotasemia). El K^+ inhibe la unión de la digoxina al miocardio e inhibe el bloqueo de la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente, siendo efectivo en el tratamiento de arritmias ventriculares y para suprimir el automatismo de la unión AV o idioventricular y los pospotenciales tardíos. Se administra por vía oral (40 mEq 3-4 veces al día) o IV (40-160 mEq en 1 l de suero fisiológico en 4 horas, ya que una administración de K^+ demasiado rápida puede producir fibrilación ventricular), vigilando el ECG, la función renal y la potasemia, ya que un incremento de ésta por encima de 5 mEq/l aumenta el grado de bloqueo AV producido por la digoxina y suprime los marcapasos idioventriculares, facilitando el paro cardíaco en pacientes con bloqueo AV avanzado. Los efectos beneficiosos de la administración de K^+ aparecen incluso cuando la potasemia se encuentra dentro del rango terapéutico.

Las taquiarritmias ventriculares se pueden tratar con lidocaína (bolo IV de 1-1,5 mg/kg seguido de una infusión continua de 2-4 mg/min) que no deprime los nodos SA y AV, y produce mínimos efectos sobre la contractilidad miocárdica. La administración de fármacos antiarrítmicos de los grupos IA y IC o de propranolol (en la intoxicación digitálica existe un aumento del tono simpático) se realizará siempre bajo estricto control del ECG ante el riesgo de aparición de bradicardia, bloqueo AV y depresión de la contractilidad. Si aparece bradicardia marcada o bloqueo SA o AV avanzado, se administrará atropina (0,4-2 mg IV), que bloquea el aumento del tono vagal producido por la digoxina y, si fuera preciso, se realizará la implantación temporal de un marcapaso. La cardioversión se realizará utilizando cantidades de energía reducidas (5-20 J) y recordando que puede facilitar la degeneración de la arritmia digitálica en fibrilación ventricular.

El tratamiento específico de la intoxicación grave son los fragmentos Fab de **anticuerpos específicos antidigoxina,** que pueden obtenerse de la oveja en el Centro Nacional de Toxicología. Estos fragmentos, que se administran durante 30-60 min por vía IV disueltos en suero salino, forman un complejo con la digoxina unida a la célula cardíaca que se elimina rápidamente por orina, suprimiendo las arritmias ventriculares graves en pocos minutos. Este tratamiento es particularmente efectivo en enfermos con hiperpotasemia (> 5,5 mEq/l), hipertiroidismo, cardiopatía avanzada o en ancianos, pero puede interferir con los inmunoanálisis de digoxina. A pesar de estos buenos resultados, debe recordarse que en pacientes con nefropatías graves, la semivida de eliminación de los fragmentos aumenta desde 15 hasta 300 horas; en estas condiciones, se corre el riesgo de que la digoxina se disocie del complejo y reaparezcan los signos de intoxicación. Cuando no existen anticuerpos antidigoxina, puede utilizarse carbón activado por vía oral, que aumenta la excreción de digoxina.

6. Factores que alteran la respuesta a los digitálicos. Interacciones farmacológicas

6.1. Situaciones en que disminuye la digoxinemia

a) Cuando existe incumplimiento terapéutico y/o una disminución de la absorción oral de la digoxina. La absorción intestinal puede disminuir como consecuencia del edema de la mucosa digestiva producido por la propia insuficiencia cardíaca o por causa yatrógena. Antiácidos, espasmolíticos, neomicina, colestiramina, colestipol, sulfasalazina, fenobarbital o fenitoína reducen la absorción de digoxina en más del 25 %. La administración de digoxina 2 horas antes que estos fármacos minimiza la disminución de la absorción de digoxina. Los alimentos ricos en fibra disminuyen la velocidad de absorción, pero no modifican la cantidad total absorbida. También disminuye la absorción en pacientes que reciben fármacos que aceleran el tránsito intestinal (metoclopramida), con diarrea o con procesos inflamatorios intestinales.

b) Al aumentar la velocidad de aclaramiento renal de la digoxina, algo que sucede en niños o cuando se administran fármacos vasodilatadores, como el nitroprusiato o la hidralazina, que aumentan el flujo sanguíneo renal.

c) Cuando aumenta el volumen de distribución (en niños o embarazadas), proceso que puede asociarse a mayor aclaramiento renal de digoxina (tiroxina o hipertiroidismo).

6.2. Situaciones en que disminuye la sensibilidad a los digitálicos

Son aquellas circunstancias en que la digoxinemia está dentro del rango terapéutico, pero la concentración mínima terapéutica está elevada, por lo que la respuesta clínica es insuficiente (p. ej., miocardiopatías difusas), o la concentración mínima tóxica está elevada y permite aumentar la dosis con menor riesgo de toxicidad (p. ej., en niños y taquicardias supraventriculares).

6.3. Situaciones en que aumenta la digoxinemia

a) Al aumentar la biodisponibilidad oral de la digoxina, algo que sucede con fármacos que retrasan el tránsito digestivo (anticolinérgicos) o que inhiben su destrucción por el jugo gástrico ácido o que inhiben la degradación de la digoxina por el jugo gástrico ácido (omeprazol), tras la administración de dosis altas de mantenimiento de digoxina o de antibióticos (tetraciclinas y eritromicina), que destruyen el *Eubacterium lentum,* que degrada la digoxina en el intestino.

b) Cuando disminuye la eliminación renal de digoxina, algo que sucede en ancianos, tras dosis excesivas de diuréticos y en pacientes hipotiroideos o con insuficiencia renal. En todas estas circunstancias, aunque aumenta la eliminación biliar de digoxina, es necesario reducir la dosis de digoxina. Captoprilo, quinidina, propafenona, amiodarona y algunos bloqueantes de los canales de Ca^{2+} (verapamilo, diltiazem, nifedipino o nitrendipino) disminuyen el volumen de distribución y la excreción renal de digoxina, incrementando la digoxinemia y el riesgo de intoxicación digitálica (bloqueo AV). Con estos fármacos se debe reducir a la mitad la dosis de digoxina, monitorizar la digoxinemia y vigilar el ECG. Los diuréticos ahorradores de K^+ (espironolactona, amilorida y triamtereno) disminuyen la fijación cardíaca y la secreción tubular renal de digoxina, aumentando la digoxinemia, aun cuando su efectividad disminuya. Ciclosporina e indometazina también disminuyen la eliminación renal de digoxina; ello explica las marcadas variaciones de la digoxinemia observadas en pacientes con trasplante renal tratados con ciclosporina.

c) Cuando disminuye su volumen de distribución, algo que sucede en obesos; por ello, en estos pacientes la dosis se debe calcular en función del peso magro y no del peso total del enfermo. En hipotiroideos y en pacientes con insuficiencia renal disminuyen tanto el volumen de distribución como el aclaramiento renal de digoxina, lo que incrementa sus niveles plasmáticos y su semivida, y obliga a reducir las dosis de sobrecarga y/o mantenimiento.

d) Tras administrar fármacos que desplazan a la digoxina de su unión a proteínas plasmáticas (fenitoína, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales y clofibrato).

6.4. Hipersensibilidad real

Corresponde a diversas situaciones en que aparecen signos de intoxicación, aun cuando los valores de la digoxinemia están dentro del rango terapéutico.

a) La incidencia de arritmias cardíacas (extrasístoles ventriculares o bloqueo AV) aumenta cuando la digoxina se administra en pacientes con cardiomegalia, miocardiopatías difusas, amiloidosis, cardiopatía isquémica o infarto de miocardio reciente. Lo mismo sucede durante la cirugía cardíaca, por lo que se recomienda reducir la dosis de digoxina 24-48 horas antes de la intervención.

b) Alteraciones electrolíticas. La causa más frecuente de intoxicación digitálica es la asociación de digoxina con diuréticos tiazídicos o del asa que aumentan la excreción renal de K^+. La hipopotasemia aumenta la excitabilidad cardíaca y potencia los efectos tóxicos cardíacos de la digoxina, mientras que la hiperpotasemia antagoniza sus efectos. Por lo tanto, aquellas situaciones (diálisis) o fármacos que producen hipopotasemia (diuréticos tiazídicos o del asa, anfotericina B, glucocorticoides, laxantes, salicilatos e insulina) aumentan el riesgo de intoxicación digitálica. En todas estas circunstancias parecería justificada la administración de suplementos de K^+ para prevenir la aparición de intoxicación digitálica; en el caso de los diuréticos tiazídicos o del asa, la hipopotasemia puede evitarse asociándolos a diuréticos ahorradores de K^+. La hipomagnesemia que aparece en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados crónicamente con diuréticos tiazídicos o del asa, o en diabéticos, y la hipercalcemia que presentan los pacientes con mieloma o que reciben sales de Ca^{2+} aumentan la incorporación de digoxina al miocardio y facilitan la aparición de arritmias ventriculares graves. Por el contrario, la hiperpotasemia y las sales de Mg^{2+} la previenen. El riesgo de intoxicación aumenta en situaciones de hipoxemia o de acidosis metabólica o respiratoria (asociada a procesos pulmonares crónicos), que también inhiben la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente. De todo lo anterior se deduce la importancia de controlar las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en el paciente tratado con digoxina.

c) El aumento del tono simpático, fisiológico (ejercicio) o yatrógeno (agonistas β-adrenérgicos utilizados en pacientes con broncopatía obstructiva crónica) facilita la aparición de arritmias digitálicas.

d) Bloqueantes de los canales del Ca^{2+}, anestésicos generales, bloqueantes β-adrenérgicos y fármacos antiarrítmicos de los grupos Ia (quinidina y disopiramida) y Ic (flecainida y propafenona) disminuyen la contractilidad cardíaca, antagonizan el efecto terapéutico de la digoxina y aumentan la incidencia de bloqueos intracardíacos (SA y AV).

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Insuficiencia cardíaca

La digoxina continúa siendo el fármaco de elección cuando ésta se asocia a fibrilación/flúter auricular con respuesta ventricular rápida. Asociada a diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), la digoxina continúa siendo un fármaco útil en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca sistólica. En estos pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (clase funcional III-IV y fracción de eyección < 35 %), la digoxina reduce la sintomatología, mejora la situación hemodinámica (dis-

minuye la presión de llenado ventricular y aumenta el volumen minuto) e incrementa la tolerancia al ejercicio. Los mejores resultados se obtienen cuando existe una disfunción sistólica importante (tercer ruido, fracción de eyección < 40 %, síntomas en reposo y cardiomegalia) asociada a miocardiopatías, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o lesiones valvulares reumáticas con fallo del ventrículo izquierdo. También es útil la digoxina en pacientes que no se controlan con diuréticos y vasodilatadores (p. ej., IECA) y en insuficiencias cardíacas graves con baja fracción de eyección, que cursan con hipotensión y en las que los vasodilatadores están contraindicados.

Sin embargo, puesto que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, la digoxina no está indicada en pacientes con disfunción diastólica (miocardiopatía hipertrófica), ni en la insuficiencia cardíaca asociada a hipertiroidismo, anemia, fístulas arteriovenosas, glomerulonefritis, enfermedad de Paget, pericarditis constrictiva o estenosis mitral (a menos que haya insuficiencia ventricular derecha o fibrilación auricular). Tampoco se ha demostrado que aumenta el volumen minuto en pacientes con fallo ventricular derecho (*cor pulmonale* y estenosis pulmonar).

Uno de los aspectos más controvertidos dentro de las indicaciones de la digoxina lo constituyen los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal. En los estudios PROVED y RADIANCE se analizaron los efectos de la supresión de la digoxina en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca sistólica, en grado funcional II-III, con fracción de eyección ≤ 35 %, que se encontraban estabilizados tras 3 meses de tratamiento con digoxina oral (0,125-0,5 mg/día; digoxinemia, 0,7-2 ng/ml) y diuréticos y, en el caso del RADIANCE, un IECA. En ambos estudios, los pacientes a los que se les había suprimido la digoxina presentaron un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca evaluada por una reducción de la tolerancia al ejercicio físico y de la fracción de eyección y mayor número de ingresos por descompensación cardíaca.

Recientemente, se han publicado los datos del estudio DIG en el que se analizaron los efectos de la digoxina en 7.788 pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III y fracción de eyección ≤ 45 % y que recibían diuréticos e IECA. Tras un seguimiento de 37 meses, la digoxina no reducía la mortalidad total o cardiovascular, pero sí los ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca o por causa cardiovascular, lo que sugiere que retrasa el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la digoxina aumentaba la mortalidad arritmogénica o por infarto de miocardio, lo que se asocia a una mayor incidencia de intoxicación digitálica. A la vista de estos resultados y dado que los IECA reducen la mortalidad en estos pacientes, es posible que en el futuro la digoxina pueda ser desplazada por IECA, diuréticos y los nuevos antagonistas neurohormonales (bloqueantes β-adrenérgicos, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o de la aldosterona) hacia una posición menos relevante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica, excepción hecha de aquellos pacientes en los que ésta se asocia a fibrilación auricular.

Se ha propuesto la administración profiláctica de digoxina en pacientes que van a sufrir cirugía coronaria con el fin de controlar las posibles arritmias supraventriculares. Sin embargo, si no existe cardiomegalia ni insuficiencia cardíaca sintomática, no parece que esta práctica esté justificada.

7.2. Arritmias supraventriculares

a) Flúter y fibrilación auricular. La digoxina es el fármaco de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación o flúter auricular con respuesta ventricular rápida. El objetivo del tratamiento es doble: restablecer el ritmo sinusal, algo que raramente sucede, y controlar la frecuencia ventricular entre 60 y 90 latidos por minuto a fin de conseguir un llenado diastólico del ventrículo izquierdo hemodinámicamente satisfactorio. Este segundo objetivo lo consigue la digoxina al deprimir la velocidad de conducción a través del nodo AV y prolongar el período refractario a este nivel, tanto por aumentar el tono vagal como por una acción directa. La digoxina controla bien la frecuencia ventricular en reposo, pero no durante el ejercicio, por lo que en muchos pacientes debe asociarse a otros fármacos que también deprimen la conducción AV (β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem). En algunos pacientes, la digoxina transforma el flúter en fibrilación auricular, ya que por su acción vagal acorta el período refractario auricular, facilitando la fragmentación del frente de onda del flúter en múltiples ondas de curso irregular e independiente, características de la fibrilación auricular.

b) Taquicardia supraventricular paroxística. La digoxina no suprime la arritmia y, a lo sumo, reduce la frecuencia ventricular al deprimir la velocidad de conducción a través del nodo AV, por lo que en la actualidad ha sido desplazada por flecainida, sotalol y amiodarona. Esta arritmia aparece durante la intoxicación digitálica, por lo que antes de utilizar digoxina es preciso descartar esta posibilidad.

c) Taquicardias por reentrada intranodal. En la actualidad, la digoxina ha sido reemplazada parcialmente por adenosina, verapamilo, diltiazem y β-bloqueantes, fármacos a los que puede asociarse para controlar adecuadamente la frecuencia ventricular. La digoxina no se administrará en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular, ya que al acelerar la conducción anterógrada a través de la vía accesoria puede aumentar marcadamente la frecuencia ventricular.

8. Pautas de digitalización

8.1. Normas de carácter general

No deben ser rígidas sino que deben individualizarse según la edad, peso corporal, función renal (aclaramiento de creatinina), gravedad del cuadro y la existencia de factores que modifican la sensibilidad a los digitálicos y controlarse según la respuesta clínica (tabla 35-3).

La digitalización puede conseguirse: *a)* de forma rápida, administrando 1-2 mg de digoxina en varias dosis a lo largo de 24 horas o 0,5 mg seguidos de 0,25 mg cada 4 horas por vía IV. En la actualidad, este procedimiento no es aconsejable, ya que no permite individualizar el tratamiento y aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca, por lo que siempre se realizará bajo estricto control médico. Tampoco está justificado en casos de emergencia, ya que disponemos de fármacos muy efectivos por vía IV tanto para controlar los síntomas de la insuficiencia cardíaca

Tabla 35-3. Dosificación de la digoxina

1. Dosificación general

	Dosis de impregnación (mg)			Dosis de mantenimiento (mg)
	Intravenosa	Oral		
	< 12 horas	12-24 horas	2-5 días	Oral
Digoxina	0,5 + 0,25/4 horas DIT = 0,75-1	0,75 +0,25/6 horas DIT = 1,25-1,5	0,25/6-12 horas DIT = 1,5-1,75	0,125-0,5/día

2. Dosificación en casos particulares

	Dosis de impregnación (μg/kg)	Dosis de mantenimiento (μg/kg/día)	Nivel diana (ng/ml)
Recién nacido			
Prematuro	15-30	1-9	1-2
A término	8-10	10	1-2
Niños			
De 2 meses a 2 años	35	15-25	1,5-3,5
De 3 a 5 años	35	6-12	1-2
Adulto	10-20	3-6 (≃ 0,25 mg/día)	0,5-1,5
Anciano	10-20	1,5-3 (≃ 0,125 mg/día)	0,5-1,5
Enfermo renal			
Moderado	10-20	1,5-3 (≃ 0,125 mg/día)	1-2
Anúrico	5-10	1,5 (≃ 0,125 mg/48 horas)	1-2
Fibrilación auricular	20	6-12 (0,375-0,75 mg/día)	1-2,5

DIT: dosis inicial media total requerida para la impregnación digitálica.

como las taquicardias supraventriculares y *b)* de forma lenta, por vía oral, el tiempo necesario para alcanzar niveles plasmáticos estables de digoxina es de 5 semividas (unos 7 días); a continuación se pasa a la dosis de mantenimiento, que debe reponer la digoxina que se elimina diariamente (30 % de la dosis inicial). Esta dosis es de unos 0,25 mg/día en adultos y aumenta a 0,375-0,5 mg/día en enfermos con fibrilación auricular, mientras que en ancianos y en enfermos renales (aclaramiento de creatinina ≤ 20 ml/min) se reducirá a 0,125 mg/día y en anúricos a 0,125 mg cada 48 horas. Existen nomogramas que indican las dosis de digoxina en función del peso magro y el aclaramiento de creatinina del paciente. Las vías de administración y las dosis de digitalización y de mantenimiento aparecen en la tabla 35-3.

La determinación de la digoxinemia (niveles terapéuticos = 0,5-2 ng/ml) permite ajustar la dosis en pacientes o situaciones que modifican la farmacocinética del fármaco (ancianos, nefropatías, obesos e hipertiroideos), comprobar si el enfermo está tratado adecuadamente, si sigue el tratamiento o si la pobre respuesta a éste se asocia o no a niveles subterapéuticos del fármaco. Las muestras de sangre se tomarán al menos 12 horas después de la última dosis, cuando los niveles sanguíneos y tisulares estén en equilibrio; en pacientes anúricos, la determinación se realizará al cabo de 48 horas. La determinación de la digoxinemia por radioinmunoanálisis tiene baja especificidad y presenta reacciones cruzadas con sustancias del tipo digoxina que aparecen en pacientes embarazadas o con insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

La mayoría de los estudios indican que no hay una relación lineal entre valores de digoxinemia y la magnitud del efecto inotrópico positivo. En muchos pacientes, el aumento máximo de la contractilidad puede alcanzarse ya con 1 ng/ml, por lo que el incremento de la digoxinemia por encima de esta cifra no reportará beneficio clínico alguno y sí mayor riesgo de intoxicación digitálica. Sin embargo, es preciso recalcar que no existe un nivel plasmático a partir del cual aparezcan signos de toxicidad, observándose que en un grupo de pacientes con digoxinemias similares unos presentan signos de intoxicación y otros no. Existe cierta relación entre valores de digoxinemia y los efectos terapéuticos y tóxicos de la digoxina, de tal forma que valores de digoxinemia comprendidos entre 1 y 1,5 ng/ml permiten alcanzar el aumento máximo de la contractilidad con el menor riesgo de intoxicación digitálica. Por lo tanto, la digoxinemia alcanza su verdadero significado sólo cuando se interpreta conjuntamente con la clínica (disminución de la cardiomegalia, de la disnea, del tercer ruido o de la frecuencia ventricular y aparición de diuresis) y la potasemia. En pacientes con fibrilación auricular, lo idóneo es correlacionar la digoxinemia con el control de la frecuencia ventricular, siendo ésta la que en ausencia de signos de intoxicación digitálica nos permitirá modificar la dosis de digoxina.

8.2. Pacientes pediátricos

Los prematuros y los lactantes requieren dosis más bajas de digoxina ya que tienen disminuida la función renal, aumentando la dosis necesaria a medida que el niño crece (tabla 35-3). Por ello, en esta población la dosis de digoxina siempre debe individualizarse, evitando administrar la digoxina inmediatamente antes o después de las comidas para evitar que los vómitos puedan originar una pérdida indeterminada de la dosis administrada. Los niños presentan signos de intoxicación similares a los del adulto, si bien pueden presentar cuadros neurológicos y convulsiones cuando el ECG no muestra alteraciones impor-

tantes. A nivel cardíaco, la principal diferencia con el adulto es que en el niño son menos frecuentes las taquiarritmias ventriculares.

8.3. Pacientes ancianos

Es preciso recordar que en el anciano existe mayor riesgo de aparición de intoxicación digitálica, ya que con la edad aumenta la incidencia de cardiopatías que pueden producir insuficiencia cardíaca, disminuye la masa muscular y la velocidad de filtración glomerular, y la función neurológica está más deteriorada; además, el anciano tolera peor la digoxina, presenta múltiples enfermedades y recibe numerosos fármacos de venta con receta o no (antiácidos y laxantes) con los que la digoxina podría interactuar. Por todo lo anterior, en el anciano se alcanzan digoxinemias superiores a las del adulto joven, por lo que debe recibir dosis menores de digoxina, vigilándose los niveles plasmáticos alcanzados a fin de evitar la aparición de reacciones adversas neurológicas que quedan falsamente incluidos dentro de un cuadro de demencia progresiva (tabla 35-3).

9. Contraindicaciones

La principal contraindicación para la administración de digoxina es la intoxicación digitálica. Tampoco está indicada en pacientes con contractilidad cardíaca normal aun cuando los síntomas de insuficiencia cardíaca sean importantes (p. ej., edema de pulmón en pacientes con hipertensión arterial) o con insuficiencia cardíaca diastólica aislada y ante la sospecha de una posible intoxicación digitálica (p. ej., cuando existen trastornos de conducción AV y arritmias ventriculares). Como otros inotrópicos positivos, también está contraindicada en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o aórtica grave.

Se consideran contraindicaciones relativas: *a)* los bloqueos AV avanzados en pacientes sin marcapaso, ya que al deprimir la conducción a través del nodo AV facilita la aparición de bloqueo AV completo; *b)* los extrasístoles y las taquicardias ventriculares, ya que puede agravarlos; no obstante, puede administrarse si el paciente presenta extrasístoles ventriculares secundarios a la insuficiencia cardíaca; *c)* la bradicardia marcada o la enfermedad del nodo del seno en pacientes sin marcapaso; *d)* en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular, y *e)* en hipopotasemias crónicas no controladas.

III. OTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

Durante años, los digitálicos y los diuréticos han constituido la base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, como se ha explicado, la utilidad clínica de la digoxina está dificultada por: *a)* sus características farmacocinéticas, que impiden ajustar de forma rápida la dosis de acuerdo con las alteraciones hemodinámicas; *b)* su estrecho margen terapéutico, que facilita la aparición de cuadros de intoxicación, capaces de poner en peligro la vida del paciente, y *c)* su pobre efecto inotrópico positivo, que limita su utilidad en algunos pacientes.

Tabla 35-4. Fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca (inotrópicos positivos)

Fármacos que bloquean la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente: digoxina
Fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc
Simpaticomiméticos: dopamina y dobutamina
Inhibidores de fosfodiesterasa III: amrinona, milrinona y enoximona

Todo ello ha estimulado la búsqueda de nuevos fármacos inotrópicos positivos que pudieran constituir una alternativa a los digitálicos (tabla 35-4). En la actualidad se emplean dos grupos de fármacos que actúan aumentando los niveles intracelulares de AMPc, aunque por distintos mecanismos: *a)* los *simpaticomiméticos* que activan la adenililciclasa y *b)* los *inhibidores de la fosfodiesterasa III*, que impiden la degradación del AMPc en 5'-AMP. La estructura química de los más importantes aparece en la figura 35-11. Se encuentran en fase de estudio otros fármacos inotrópicos positivos que actúan aumentando la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+} o la entrada de Na^+ en la célula, lo que, como ya se ha explicado, incrementa la concentración intracelular de Ca^{2+} al activar el intercambiador Na^+-Ca^{2+}.

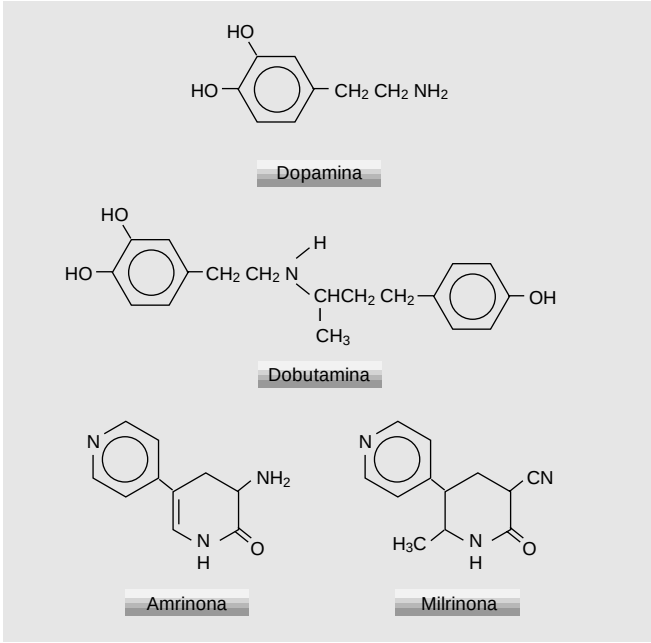


Fig. 35-11. Estructura química de los fármacos inotrópicos positivos.

A. FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

1. Mecanismo general de acción

Como ya se ha indicado anteriormente (v. I, 1), el proceso rítmico de contracción y relajación cardíacas está asociado a los respectivos aumento y disminución de la $[Ca^{2+}]_i$. Los *agonistas β-adrenérgicos,* al actuar sobre los β_1 y/o β_2-adrenoceptores específicos de la membrana y activar la adenililciclasa y la proteín-cinasa A incrementarán la $[Ca^{2+}]_i$ por los mecanismos moleculares descritos en el capítulo 15 (v. II, 3). *A nivel cardíaco,* ello representa un incremento de la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico positivo) y de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo). Además, la estimulación β-adrenérgica facilita la reincorporación de Ca^{2+} intracelular en el retículo sarcoplásmico, lo que acelera la velocidad de relajación cardíaca (efecto lusitrópico positivo). *A nivel vascular,* la activación de la proteín-cinasa A aumenta la captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y la salida de Ca^{2+} a través de la membrana, con lo que se inactiva la cinasa de la cadena ligera de miosina y se produce la relajación de la fibra muscular lisa vascular (fig. 35-12). Como consecuencia, disminuyen la $[Ca^{2+}]_i$, las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, es decir, los fármacos que aumentan el nivel intracelular de AMPc se comportan como inodilatadores.

Los *agonistas de los α_1-adrenoceptores,* por los mecanismos moleculares explicados en el capítulo 15 (v. II, 4.1), incrementan también la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca (fig. 35-12), pero, a diferencia de la estimulación β-adrenérgica, el aumento de la contractilidad no se acompaña de un aumento importante de la frecuencia cardíaca.

2. Agonistas β-adrenérgicos

La estimulación de los β_1-adrenoceptores aumenta la contractilidad, el volumen minuto y la frecuencia cardíaca, y la de los β_2 produce vasodilatación arteriovenosa, por lo que los agonistas β-adrenérgicos podrían estar indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca el aumento del tono simpático también libera renina desde las células yuxtaglomerulares, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y ejerce una acción cardiotóxica directa por aumentar las demandas miocárdicas de O_2 y la $[Ca^{2+}]_i$. Más aún, en la insuficiencia cardíaca existe una disminución

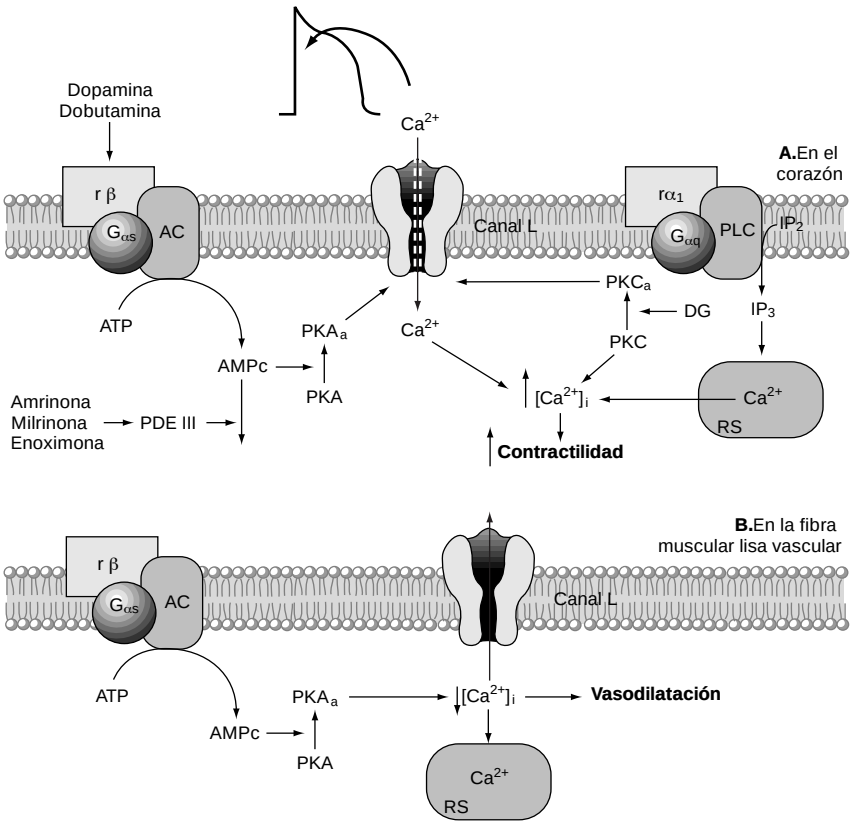


Fig. 35-12. Representación esquemática del mecanismo de acción de los fármacos agonistas de los α_1 y β-adrenoceptores e inhibidores de la fosfodiesterasa III a la altura de la musculatura cardíaca (panel superior) y lisa vascular (panel inferior). AC: adenililciclasa; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ATP: adenosintrifosfato; $[Ca^{2+}]_i$: concentración de calcio intracelular libre; DG: diacilglicerol; IP_2: 1,4-inositoldifosfato; IP_3: 1,4,5-inositoltrifosfato; PDE III: fosfodiesterasa III; PKA: proteín-cinasa A; PKC: proteín-cinasa C; PLC: fosfolipasa C; rα_1 y rβ: receptores α_1 y β-adrenérgicos; RS: retículo sarcoplásmico.

Tabla 35-5. Efectos hemodinámicos de dopamina y dobutamina

	Dopamina (μg/kg/min)			
	≤2	2-5	≥ 5	Dobutamina
Receptores	D_1/D_2	β_1	$\beta_1 + \alpha$	β_1
Contractilidad	–	++	++	++
Frecuencia cardíaca	–	+	++	+
Presión arterial	–	+	++	++
Flujo sanguíneo renal	++	+	–	–
Arritmogénesis	0	–	++	–

de la respuesta cardíaca a los agonistas β_1-adrenérgicos, porque en el miocardio insuficiente: *a)* los depósitos cardíacos de noradrenalina están reducidos, ya que disminuyen tanto su síntesis (la tirosina-hidroxilasa está inhibida) como su reincorporación tras liberarse desde los terminales simpáticos cardíacos y *b)* disminuye la densidad de los β_1-adrenoceptores, hecho que se acentúa tras la administración de agonistas β_1-adrenérgicos. Todos estos efectos explican por qué, aunque a corto plazo los agonistas β-adrenérgicos producen una mejoría de los síntomas clínicos, su administración prolongada podría agravar la cardiopatía isquémica, aumentar el área de infarto y disminuir la supervivencia del paciente.

Los agonistas β-adrenérgicos también producen molestias digestivas, ansiedad, temblor, taquiarritmias, hipotensión arterial y pérdida de sus efectos hemodinámicos. Más aún, puesto que aparece tolerancia a sus efectos tras administración repetida, se deben administrar de forma intermitente. La vasodilatación es beneficiosa, pues reduce la poscarga, pero en un paciente hipotenso reduce aún más la presión de perfusión coronaria, agravando la isquemia miocárdica; además, producen por vía refleja un incremento de la frecuencia cardíaca que aumenta las demandas miocárdicas de O_2 y acentúa la cardiopatía isquémica. Por lo tanto, en el momento actual su uso debería quedar reservado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda o de pacientes refractarios a otras terapéuticas.

3. Dopamina

La dopamina es precursora de la noradrenalina. En el capítulo 15, IV se han explicado su síntesis y metabolización, los receptores específicos sobre los que actúa y las consecuencias de la activación de dichos receptores. Sus acciones hemodinámicas son consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2, β y α_1-adrenoceptores, y de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas.

3.1. Efectos hemodinámicos

La semivida de la dopamina es de 1-3 min debido a su rápida metabolización (v. cap. 15, IV), por lo que se administra en infusión IV continua, dependiendo sus efectos de la dosis administrada (tabla 35-5). *A dosis bajas* (0,2–2 μg/kg/min), la dopamina estimula principalmente los receptores D_1 vasculares y renales, produciendo vasodilatación arterial y aumento de la velocidad de filtración glomerular, del flujo urinario y de la excreción renal de Na^+; a esta mayor excreción de Na^+ contribuyen también una acción tubular directa de la dopamina y la estimulación de receptores D_2, que inhibe la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición del tono simpático producida por la estimulación de los receptores D_2 situados en los terminales simpáticos explica por qué a estas dosis la presión arterial disminuye ligeramente y la frecuencia cardíaca o no se modifica o incluso disminuye. Estas dosis se utilizan para provocar diuresis en pacientes con insuficiencia cardíaca, que no responden a los diuréticos del asa.

A dosis intermedias (2-5 μg/kg/min), la dopamina estimula también los β_1 y β_2-adrenoceptores cardíacos y aumenta la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos cardíacos, si bien este efecto es poco importante en la insuficiencia cardíaca grave, en la que los depósitos de noradrenalina en los terminales simpáticos cardíacos están muy reducidos. La estimulación de los β_1-adrenoceptores aumenta la contractilidad y el volumen minuto, mientras que la de los receptores D_1 y D_2 reduce las resistencias periféricas, por lo que la presión arterial apenas se modifica. A estas dosis, el aumento de la frecuencia cardíaca es muy variable, dependiendo del grado de estimulación β_1-adrenérgica y de la vasodilatación producidas, que causa por vía refleja una respuesta taquicardizante. Estas dosis son las utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

A dosis superiores a 5 μg/kg/min, la dopamina estimula también los α-adrenoceptores, aumentando las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. A estas dosis, la estimulación de los β_1-adrenoceptores cardíacos incrementa marcadamente la fuerza y frecuencia cardíacas (acción proarritmogénica) y las demandas miocárdicas de O_2. La vasoconstricción es útil para aumentar la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales en situaciones de shock, pero es indeseable en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, ya que disminuye el volumen minuto y la infusión tisular periférica. En estas circunstancias, la administración de dopamina siempre estará precedida de una reposi-

ción adecuada de la volemia y se asociará a un vasodilatador arteriovenoso.

3.2. Reacciones adversas e interacciones

Durante la infusión IV de dopamina aparecen náuseas, vómitos, cefaleas y taquiarritmias, pero dado que su semivida es muy corta, todos estos efectos desaparecen rápidamente si la velocidad de infusión disminuye o se interrumpe. A dosis altas, produce hipertensión y taquicardia ventricular y, por sus potentes acciones inotrópica y cronotrópica positivas, aumenta las demandas miocárdicas de O_2, pudiendo aumentar la isquemia miocárdica y el área de infarto en pacientes con infarto de miocardio previo. En pacientes en shock cardiogénico y con vasculopatías periféricas previas, la administración de dosis altas de dopamina durante varios días puede acentuar la isquemia vascular periférica e incluso producir necrosis cutáneas. La extravasación de dopamina puede producir necrosis tisular, por lo que se administrará en una vena central mediante un catéter.

Los antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, clorpromazina y haloperidol) facilitan la aparición de taquicardia e hipertensión durante la infusión de dopamina, mientras que los β-bloqueantes desenmascaran sus efectos α-adrenérgicos vasoconstrictores. Los bloqueantes α-adrenérgicos suprimen la hipertensión producida por altas dosis de dopamina, pudiendo aparecer en estas condiciones una marcada hipotensión arterial que obliga a vigilar estrictamente al paciente. La dopamina está contraindicada en pacientes con arritmias ventriculares, feocromocitoma o durante el uso de anestésicos halogenados, que incrementan sus efectos arritmogénicos. También se evitará su administración en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o estenosis aórtica grave.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

La dopamina es muy útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave asociada a congestión pulmonar e hipoperfusión tisular, a cirugía cardíaca o en la que cursa con hipotensión arterial y en la que los vasodilatadores están contraindicados. La dopamina es un pobre vasodilatador venoso, por lo que no modifica, o incluso aumenta, la presión capilar pulmonar; ello obliga, en ciertos pacientes, a asociarla a vasodilatadores venosos (nitroglicerina) o arteriovenosos (nitroprusiato). La asociación de dopamina y nitroprusiato permite aumentar el flujo renal y la contractilidad cardíaca, a la vez que reduce marcadamente las resistencias periféricas aumentando la función sistólica ventricular. La asociación de dopamina con dobutamina o inhibidores de la fosfodiesterasa permite obtener un incremento mayor del volumen minuto que el producido por cada fármaco por separado.

4. Dobutamina

4.1. Efectos hemodinámicos

Estimula preferentemente los β_1-adrenoceptores y, en menor grado, los β_2 y α_1-adrenoceptores cardíacos. Al igual que la dopamina, la dobutamina se administra en infusión IV, siendo su semivida por esta vía de unos 2 min.

A las dosis habituales (2,5-7,5 μg/kg/min), la dobutamina aumenta la contractilidad y el volumen minuto, y disminuye la presión de llenado ventricular, pero apenas modifica la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo renal o las demandas miocárdicas de O_2 (tabla 35-5). Este menor efecto taquicardizante podría atribuirse a que la estimulación α_1-adrenérgica aumenta la contractilidad, pero no la frecuencia cardíaca. A dosis altas (15-20 μg/kg/min), la dobutamina estimula también los β_2-adrenoceptores, produciendo vasodilatación coronaria y de la musculatura esquelética y los α_1-adrenoceptores produciendo vasoconstricción esplácnica y renal; estas acciones contrapuestas explican por qué la presión arterial no se altera.

4.2. Reacciones adversas

Son similares a las de la dopamina, aunque la incidencia de taquiarritmias es menor. La dobutamina aumenta la velocidad de conducción por el nodo AV, debiendo asociarse a digoxina en enfermos con insuficiencia cardíaca que presentan taquicardias supraventriculares rápidas (p. ej., fibrilación auricular) para controlar la frecuencia ventricular. Como sucede con cualquier inotrópico positivo, se administrará con precaución en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o estenosis aórtica grave.

4.3. Aplicaciones terapéuticas

Es útil en la insuficiencia cardíaca grave asociada a cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, shock cardiogénico, embolia pulmonar o cirugía cardíaca que cursa con presión de llenado elevada y marcada reducción del volumen minuto. Asociada a dopamina puede ser útil para obtener un aumento del flujo renal (dosis bajas de dopamina) o un efecto vasoconstrictor (dosis altas de dopamina) y una respuesta inotrópica máxima; en pacientes en shock cardiogénico, esta asociación parece que da mejores resultados que cada uno de los fármacos por separado. Asociada a dopamina o inhibidores de la fosfodiesterasa se obtiene un incremento del volumen minuto superior al producido por cada fármaco por separado.

4.4. Inconvenientes de la dopamina y de la dobutamina

Dos son los problemas que plantea su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: *a)* su pobre bio-

disponibilidad oral, que exige administrarlos por vía IV, en medio hospitalario y monitorizando al menos la presión arterial y el ECG del paciente y *b)* su administración continuada durante 24-72 horas que conduce a la pérdida progresiva de su efectividad. Este fenómeno de taquifilaxia tiene su origen en que la estimulación β-adrenérgica reduce *(down-regulation)* el número de β_1-adrenoceptores en el miocardio insuficiente (la densidad de los β_2 no se modifica) y se alteran los mecanismos que acoplan el β_1-adrenoceptor al incremento de AMPc (aumentan las proteínas Gi y/o disminuyen las Gs) (v. cap. 3, VII). Ambos inconvenientes restringen el uso de dopamina y dobutamina a la fase aguda hospitalaria de la insuficiencia cardíaca e impiden su utilización en el tratamiento crónico de la enfermedad.

B. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III

Las metilxantinas, en particular la aminofilina, inhiben la fosfodiesterasa, aumentan el AMPc e incrementan la contractilidad cardíaca, por lo que durante años han sido utilizadas en el tratamiento del edema pulmonar agudo. En la actualidad se dispone de un grupo de fármacos que inhiben de forma selectiva la fosfodiesterasa cardíaca de tipo III, que degrada el AMPc en 5'-AMP, e incrementan la [AMPc], comportándose como fármacos inodilatadores. Los fármacos mejor estudiados son dos bipiridinas, **amrinona** y **milrinona,** pero existen diversos derivados imidazólicos **(enoximona)** con propiedades similares (fig. 35-11).

1. Acciones farmacológicas

Por sus acciones inodilatadoras, aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, y disminuyen la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares periféricas; como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar, disminuyen los signos de hipoperfusión periférica e incrementan la tolerancia al ejercicio. Todos estos cambios aparecen a concentraciones a las que apenas modifican la presión arterial (reducen las resistencias periféricas, pero aumentan el volumen minuto), la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de O_2 o los intervalos PQ, QRS y QT del ECG.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-IV, tratados con digoxina y diuréticos, la administración crónica de milrinona o enoximona no aumenta la tolerancia al ejercicio, pero sí el número de abandonos, la incidencia de taquiarritmias ventriculares (efectos proarrítmicos) y la mortalidad, por lo que su uso ha quedado relegado a la fase aguda de la insuficiencia cardíaca.

2. Propiedades farmacocinéticas

La *amrinona* se absorbe bien por vía oral, alcanzando su efecto máximo al cabo de 0,5-3 horas; por vía IV sus acciones son inmediatas y su efecto máximo se alcanza al cabo de 10 min. Se une en el 10-40 % a proteínas plasmáticas y aunque se acetila en el hígado, el 10-40 % del fármaco aparece en orina sin biotransformar. El fenotipo acetilador determina la semivida del fármaco, que es de 2 horas en los acetiladores rápidos y de 4,5 horas en los lentos. En pacientes con insuficiencia cardíaca, su semivida aumenta a 6-10 horas, mientras que el V_D disminuye (de 1,4 a 0,6-1,2 l/kg). La amrinona pierde efectividad al exponerse a la luz o en soluciones que contengan glucosa.

La *milrinona* se absorbe muy bien por vía oral (100 % de biodisponibilidad). Por esta vía, sus efectos aparecen al cabo de 30 min, alcanzan su máximo al cabo de 1-1,5 horas y desaparecen a las 6 horas. Por vía IV, sus efectos aparecen al cabo de 2 min y se prolongan durante 2 horas. El 85 % del fármaco se elimina sin biotransformar por vía renal, sufriendo procesos de filtración glomerular y excreción tubular activa.

3. Reacciones adversas

La *amrinona* produce hipotensión, intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, dolor abdominal y elevación de transaminasas), retención hidrosalina, cefaleas, cansancio muscular, erupciones cutáneas, fiebre, prurito y dolor en el punto de inyección. El 15-20 % de los pacientes presenta, a las 2 semanas de tratamiento, trombocitopenia (70.000-90.000 plaquetas por mm^3); este fenómeno es dosis-dependiente y desaparece al suspender el fármaco, por lo que se recomienda llevar a cabo controles plaquetarios periódicos durante el tratamiento. La *milrinona* presenta una menor incidencia de efectos indeseables digestivos y no produce trombocitopenia. Sin embargo, en tratamientos crónicos produce hipotensión, retención hidrosalina (aumento de peso), cefaleas y cansancio muscular. Como otros inotrópicos positivos, amrinona y milrinona están contraindicadas en estenosis subaórtica hipertrófica, ya que pueden agravar la obstrucción del tracto de salida.

El estudio *Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation* (PROMISE) demostró que en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV que recibían tratamiento con digoxina, diuréticos e IECA, la milrinona aumentaba la mortalidad total y cardiovascular en el 28 y el 34 %, respectivamente, con respecto al grupo placebo; la mortalidad aumentaba con la gravedad de la insuficiencia cardíaca y parecía relacionarse con efectos arritmogénicos y con un deterioro progresivo de la función ventricular.

4. Aplicaciones terapéuticas

Por todo lo anterior, amrinona y milrinona han quedado relegadas al tratamiento de urgencia, por vía IV, de la insuficiencia cardíaca que no responda al tratamiento convencional con digoxina, diuréticos y vasodilatadores o a dopamina y/o dobutamina. Puesto que amrinona y milrinona incrementan la conducción AV, se recomienda asociarlas a digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y flúter auricular.

Por vía IV, la amrinona se administra en un bolo de 0,5 μg/kg en 2-3 min, seguido de perfusión a una velocidad de 5-20 μg/kg/min. La milrinona se administra a la dosis de 50-75 μg/kg durante 10 min seguida de una infusión de 0,25-1 μg/kg/min.

5. Utilidad clínica de los inotrópicos positivos que aumentan los niveles celulares de AMPc

Aunque inicialmente conllevan una mejoría sintomática del paciente, la administración crónica de estos fármacos aumenta los niveles citoplasmáticos de AMPc y de $[Ca^{2+}]_i$ y produce activación neurohumoral, aumentando los niveles plasmáticos de renina y noradrenalina. Los au-

mentos de AMPc y de $[Ca^{2+}]_i$ serían responsables de los efectos arritmógenos, del empeoramiento de la relajación ventricular que contraindica su uso en pacientes con disfunción ventricular diastólica y de una más rápida progresión de la insuficiencia cardíaca que conlleva mayor mortalidad de los pacientes. La activación neurohumoral contribuye también de forma importante a reducir la supervivencia del paciente. Todo ello, unido a la pérdida progresiva de su efectividad clínica, plantea muy serias dudas acerca de la utilidad de estos fármacos en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca.

Por ello, en la actualidad el empleo de estos fármacos queda restringido a pacientes tratados con diuréticos, digoxina e IECA que se encuentren en una de las siguientes situaciones: *a)* insuficiencia cardíaca aguda grave que cursa con hipotensión arterial y síntomas de bajo volumen minuto; *b)* insuficiencia cardíaca grave que persiste sintomática a pesar del tratamiento; en ambas circunstancias se utilizarán a la concentración mínima eficaz y durante el menor tiempo posible con el objetivo de controlar los síntomas y las graves alteraciones hemodinámicas, y *c)* pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco, para controlar los síntomas refractarios al tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

Armstrong PV, Moe GW. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 88: 2941-2952.

Cosin J, Cruz JM, De Teresa E et al. Factores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca (I, II, III). *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 239-252, 317-327 y 393-404.

Digitalis Investigation Group. Rationale, implementation and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Clin Trials* (en prensa).

Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995; 92: 2764-2784.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin–converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.

Remme WJ. Inodilator therapy for heart failure. Early, late, or not at all? *Circulation* 1993; 87(supl IV): 97-107.

Smith TW. Digoxin in heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 51-53.

Symposium. Management of heart failure in the 1990s: a reassessment of the role of digoxin therapy. *Am J Cardiol* 1993; 69(supl 4): 1G-154G.

Symposium. Mechanisms and management of heart failure: Implications of clinical trials for clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(supl A): 3A-205A.

Tamargo J, López-Sendón JL. Farmacología y uso clínico de los fármacos inotrópicos positivos. *Medicine* 1996; 29: 1248-1256.

Tamargo J, López-Sendón JL. Otros fármacos inotrópicos. *Medicine* 1996; 29: 1257-1262.

Uretsky BF, Young JB, Shahidi E et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.

Uretsky BF. Phosphodiesterase inhibitors in heart failure. An overview. En: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive heart failure.* Nueva York: Springer, 1994.

Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Remme WJ, Lie KI. Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm: New features of an old drug? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 813-819.

36

Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, β-bloqueantes y diuréticos

J. Tamargo y *E. Delpón*

I. FÁRMACOS VASODILATADORES

A. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Bases de su utilidad terapéutica. Mecanismos de acción

Su administración se basa en que en la insuficiencia cardíaca la activación neurohumoral, expresada por el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produce vasoconstricción arteriovenosa. Aunque inicialmente este aumento de las resistencias vasculares periféricas ayuda a mantener unas cifras de presión arterial adecuadas y a redistribuir el flujo sanguíneo, ya que aumenta el flujo cerebral y coronario, y disminuye el renal y esplácnico, a la larga incrementa la poscarga y reduce aún más el volumen minuto. En estas circunstancias, los vasodilatadores constituyen un enfoque distinto del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ya que mejoran la función ventricular actuando sobre el componente vascular, bien por producir vasodilatación venosa (reducción de la precarga) o arterial (reducción de la poscarga o ambas simultáneamente). Atendiendo al territorio vascular sobre el cual ejercen predominantemente su acción, los vasodilatadores se clasifican en venosos, arteriolares y arteriovenosos o mixtos (tabla 36-1).

1.1. Vasodilatadores venosos

En el corazón normal, la precarga determina el volumen minuto ya que, como se observa en la curva de función ventricular (fig. 36-1), pequeñas variaciones de la precarga se acompañan de cambios muy importantes del volumen minuto. En el corazón insuficiente, la curva de función ventricular está aplanada, por lo que en estas circunstancias y dentro de ciertos límites, aumentos o disminuciones de la precarga no se traducen en cambios significativos del volumen minuto. La precarga puede disminuirse reduciendo la volemia mediante el control de la ingesta de sodio y la administración de diuréticos, o aumentando la capacitancia del territorio venoso mediante fármacos venodilatadores (tabla 36-1). Los vasodilatadores venosos disminuyen la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, la presión capilar pulmonar y los signos de congestión pulmonar. Sin embargo, el efecto de los vasodilatadores venosos sobre el volumen minuto y la presión arterial depende de las cifras de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Si ésta se encuentra dentro de los límites normales, el volumen minuto no se modifica, ya que en la insuficiencia cardíaca la curva de función ventricular es plana (fig. 36-1), es decir, un venodilatador aleja al paciente del edema pulmonar, pero no aumenta el volumen minuto. Por el contrario, si la reducción de la presión telediastólica del ventrículo iz-

Tabla 36-1. Fármacos que mejoran la función ventricular

1. *Reducen la precarga*
   - Disminuyen la volemia: diuréticos
     - Del asa: furosemida, bumetanida, torasemida y piretanida
     - Tiazidas: hidroclorotiazida, clortalidona, politiazida, indapamida y xipamida
     - Ahorradores de K: amilorida, espironolactona y triamtereno
   - Vasodilatadores venosos
     - Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida
2. *Reducen la poscarga*
   - Vasodilatadores arteriales: hidralazina y minoxidilo
   - Vasodilatadores arteriovenosos
     - Por acción directa: nitroprusiato sódico e hidralazina
     - Bloqueantes de los α_1-adrenoceptores: doxazosina y trimazosina
     - Inhibidores de la enzima de conversión (IECA)
       - Con grupo –SH: captoprilo
       - Sin grupo –SH: enalaprilo, lisinoprilo, ramiprilo, quinaprilo, cilazaprilo, trandolaprilo, benazeprilo, fosinoprilo y perindoprilo
     - Bloqueantes de los receptores AT_1: losartán, candersartán, irbesartán y valsartán
     - Bloqueantes de los canales de Ca de tipo L: amlodipino, felodipino y nisoldipino
     - Agonistas dopaminérgicos: ibopamina

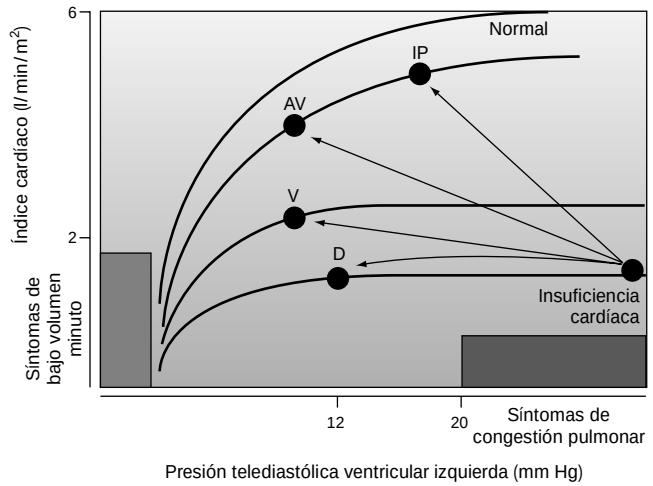


Fig. 36-1. Efecto de los fármacos inotrópicos positivos (IP), diuréticos (D), vasodilatadores venosos (V) y arteriovenosos (AV) sobre las curvas de función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

quierdo es excesiva ($\leqslant$ 12 mm Hg), los venodilatadores reducen el volumen minuto y la presión arterial, y aumentan la frecuencia cardíaca.

1.2. Vasodilatadores arteriales

En la insuficiencia cardíaca, la poscarga regula el volumen minuto, de tal forma que el aumento de las resistencias vasculares sistémicas producido por la activación neurohumoral disminuye el volumen minuto cardíaco (fig. 35-2 B). Los vasodilatadores arteriales disminuyen las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y, como consecuencia, aumentan el volumen minuto y disminuyen los signos de hipoperfusión periférica (fig. 36-1). A dosis altas, podrían producir una reducción excesiva de la presión arterial, que disminuiría la presión de perfusión coronaria con el consiguiente efecto deletéreo sobre la cardiopatía isquémica. Ahora bien, la reducción de las resistencias vasculares periféricas no implica necesariamente una reducción de la presión arterial, ya que los vasodilatadores arteriales también aumentan el volumen minuto (presión arterial = volumen minuto $\times$ resistencia vasculares periféricas). En cualquier caso, siempre hay que tener presente el riesgo de hipotensión arterial en pacientes con valores límites de presión arterial (presión arterial sistólica $\leqslant$ 100 mm Hg).

1.3. Vasodilatadores arteriovenosos

Reducen la precarga y la poscarga, y mejoran tanto los signos de congestión pulmonar como los de hipoperfusión tisular a concentraciones a las que no modifican necesariamente la presión arterial o la frecuencia cardíaca (fig. 36-1).

2. Consideraciones generales sobre la utilización de los vasodilatadores

Asociados a digoxina y diuréticos (tiazídicos y del asa), los vasodilatadores constituyen el tratamiento farmacológico de elección. Sin embargo, debemos recordar que una vasodilatación excesiva puede ser peligrosa en pacientes con hipoperfusión periférica si no permite mantener un valor adecuado de la presión de llenado ventricular; asimismo debe recordarse que una hipotensión importante disminuye la presión de perfusión coronaria, pudiendo agravar la isquemia miocárdica y deteriorar aún más la función ventricular.

La elección del vasodilatador depende de los siguientes factores:

a) Efectos hemodinámicos y situación hemodinámica del enfermo. En pacientes con congestión pulmonar (presión capilar pulmonar > 18 mm Hg) y volumen minuto normal (> 2,2 l/min) se utilizarán vasodilatadores venosos (nitratos) que reducen la presión de llenado ventricular y alivian los signos de congestión pulmonar sin apenas modificar la frecuencia, el volumen minuto o la presión arterial. Si la disnea es muy importante, deben usarse vasodilatadores de acción rápida y potente por vía IV (nitroglicerina y nitroprusiato sódico). Si el volumen minuto es bajo y están aumentadas las resistencias periféricas, pero la presión capilar pulmonar es normal o está poco elevada, se administrarán vasodilatadores arteriales vigilando la presión arterial. Si además de congestión pulmonar el volumen minuto está reducido y existen signos de hipoperfusión periférica, están indicados los vasodilatadores arteriovenosos, aunque la elección del fármaco dependerá en gran medida de la presión arterial. Si ésta es $\geqslant$ 120-130 mm Hg, el fármaco de elección es el nitroprusiato sódico, mientras que si la presión arterial se mantiene en los límites bajos de la normalidad, la nitroglicerina IV constituye el tratamiento más adecuado. Con ambos fármacos, el objetivo es aumentar el volumen minuto (> 2,2 l/min/m^2) y controlar la precarga (presión capilar pulmonar entre 16-18 mm Hg). Si la presión arterial es $\leqslant$ 100 mm Hg, los vasodilatadores sólo se utilizarán tras la administración previa de dosis altas de dopamina por vía IV y bajo riguroso control hemodinámico. Dado el gran número de vasodilatadores disponibles, la elección del fármaco estará determinada por sus propiedades farmacológicas, la experiencia de quien prescribe, la incidencia de reacciones adversas y sus efectos sobre la supervivencia del paciente.

El manejo de los vasodilatadores en la insuficiencia cardíaca aguda es difícil, ya que dosis que en un enfermo producen una mejoría clínica y hemodinámica importante pueden disminuir considerablemente el volumen minuto y la presión arterial en otro enfermo en las mismas condiciones basales. Por ello es aconsejable la monitorización hemodinámica de los enfermos, que será imprescindible cuando se administren por vía IV o si el

paciente presenta hipotensión arterial. La monitorización ayuda a valorar el grado de disfunción ventricular, a establecer el tratamiento idóneo y a modificar las dosis de acuerdo con la respuesta hemodinámica obtenida hasta que se consiga alcanzar la dosis óptima.

b) La vía de administración. La insuficiencia cardíaca aguda es una situación clínica y hemodinámica inestable, por lo que es preferible utilizar vasodilatadores de acción rápida y potente, pero fugaz, en infusión IV continua (nitroglicerina y nitroprusiato sódico). Ello permite establecer rápidamente la dosis efectiva y modificarla de acuerdo con los cambios clínicos y hemodinámicos del paciente.

c) La situación clínica. Si ésta es muy grave, deben utilizarse vasodilatadores de acción rápida, potente y fugaz por vía IV, que disminuyen la presión de llenado ventricular y las demandas miocárdicas de O_2 y producen vasodilatación coronaria. Estos fármacos (nitroglicerina y nitroprusiato sódico) se administrarán con gran precaución en pacientes que presentan una reducción del volumen minuto y de la presión telediastólica ventricular y en aquéllos con tendencia a desarrollar hipotensión. En casos de congestión pulmonar o edema agudo de pulmón, se considera dosis óptima la que normaliza la presión capilar pulmonar sin reducir el volumen minuto. En casos de hipoperfusión periférica, la dosis óptima produce mayor aumento del volumen minuto sin reducir excesivamente la presión arterial. Si, por el contrario, la situación clínica no requiere una acción inmediata, puede iniciarse el tratamiento con vasodilatadores orales (p. ej., nitratos de larga duración e IECA).

d) Presión arterial. La administración de vasodilatadores dependerá del nivel previo de la presión arterial, ya que una reducción excesiva de ésta puede agravar la isquemia miocárdica y deteriorar más la función ventricular.

Tabla 36-2. Dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

A.	*Fármacos vasodilatadores*	
1.	Venosos	
	Nitroglicerina	
	Parche	5-15 mg/24 horas
	Gel (2 %)	1,25-5 cm/24 horas
	Intravenosa	0,2-10 μg/kg/min
	Dinitrato de isosorbida	
	Oral	5-30 mg/6 horas
	Retardado	20-60 mg/8-24 horas
	5-Mononitrato de isosorbida	
	Oral	20 mg/8 horas
	Retardado	40-60 mg/12-24 horas
	Nitroprusiato	0,1-5 μg/kg/min
2.	Arteriales	
	Hidralazina	100-300 mg/24 horas
3.	Arteriovenosos	
a)	Inhibidores de la enzima de conversión	
	Benazeprilo	6,25-50 mg/8 horas
	Captoprilo	6,25-150 mg/8 horas
	Cilazaprilo	0,5 mg/día
	Enalaprilo	2,5-20 mg/12 horas
	Lisinoprilo	2,5-40 mg/día
	Quinalaprilo	5-20 mg/12 horas
	Ramiprilo	1,25-10 mg/día
	Trandolaprilo	0,5-4 mg/día
	Zofenoprilo	4 mg/día
b)	Antagonistas de los receptores de angiotensina	
	Losartán	50 mg/día
c)	Bloqueantes de los canales del Ca	
	Amlodipino	1,25-10 mg/día
d)	Ibopamina	100 mg/día
B.	*β-Bloqueantes*	
	Carvedilol	3,125-50 mg/12 horas
C.	*Diuréticos*	
1.	Tiazidas	
	Clortalidona	25-100 mg/día
	Hidroclorotiazida	25-100 mg/día
	Indapamida	2,5-5 mg/día
2.	Del asa	
	Bumetanida	0,5-2 mg/12-24 horas
	Furosemida	20-80 mg/8-12 horas
	Torasemida	5-100 mg/día
3.	Ahorradores de potasio	
	Triamtereno	25-50 mg/12 horas
	Amilorida	5-10 mg/día
	Espironolactona	25-100 mg/12-24 horas

B. DERIVADOS NITRADOS

1. Nitratos

La nitroglicerina, el dinitrato de isosorbida y el 5-mononitrato de isosorbida actúan como vasodilatadores venosos, estando su acción vasodilatadora mediada por la activación de la guanilatociclasa y de la formación de GMPc (v. cap. 40). Reducen el volumen y la presión de llenado ventricular (precarga), la presión de la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar, pero apenas modifican el volumen minuto. Por ello son de elección en pacientes con signos de congestión pulmonar (disnea) y volumen minuto normal. La reducción de la precarga y de la tensión de la pared ventricular disminuye las demandas miocárdicas de O_2; a su vez, los nitratos producen vasodilatación coronaria, tanto por una acción directa como por reducir la precarga (disminuye la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos). El resultado de ambas acciones es una reducción de la isquemia miocárdica que puede mejorar la función ventricular sistólica y diastólica en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, por su acción vasodilatadora arterial generalizada, los nitratos producen activación neurohumoral, lo que podría explicar por qué no modifican la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previo.

La nitroglicerina IV es de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y edema de pulmón, ya que

disminuye la presión de llenado ventricular y las demandas miocárdicas de O_2. Las dosis, aunque superiores a las que se emplean en el tratamiento de la angina, se toleran bien y rara vez producen taquicardia refleja o hipotensión arterial (tabla 36-2). La nitroglicerina IV se administrará con gran precaución en pacientes con volumen minuto y presión de llenado ventricular reducidos y en pacientes con infarto del ventrículo derecho o con disfunción ventricular izquierda, en los que puede aparecer una marcada hipotensión. En pacientes con volumen minuto bajo, la nitroglicerina puede asociarse a vasodilatadores arteriales, y en hipotensos a dopamina o dobutamina. La nitroglicerina sublingual es útil en crisis de angina y de disnea paroxística.

En tratamientos crónicos se emplean los parches de nitroglicerina y formulaciones retardadas de dinitrato de isosorbida oral y 5-mononitrato de isosorbida que permiten una única toma diaria (tabla 36-2). La nitroglicerina percutánea es muy eficaz en pacientes con ortopnea y disnea paroxística nocturna.

2. Nitroprusiato

Es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente (v. cap. 39). Al igual que los nitratos actúa como un donador de NO, por lo que su acción vasodilatadora está mediada por la activación de la guanilatociclasa y la formación de GMPc.

2.1. Efectos farmacológicos

Por su potente acción venodilatadora disminuye la presión de la aurícula derecha, capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga), mejorando los signos de congestión pulmonar. Por su potente acción vasodilatadora arteriolar disminuye las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y la presión arterial, y aumenta el volumen minuto y el volumen latido, si bien la frecuencia cardíaca apenas se modifica; como consecuencia, el nitroprusiato reduce la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2. El resultado final sobre el volumen minuto dependerá del balance entre sus acciones vasodilatadoras arteriales y venosas, disminuyendo cuando la presión telediastólica del ventrículo izquierdo alcanza valores $\leqslant$ 12 mm Hg. El aumento del volumen minuto se acompaña de un aumento del flujo sanguíneo renal, que puede conducir a un incremento de la velocidad de filtración glomerular y a un efecto diurético.

En pacientes con lesiones ateroscleróticas fijas de las arterias coronarias epicárdicas, la marcada reducción de la presión arterial puede disminuir la presión de perfusión coronaria y facilitar la aparición de fenómenos de robo coronario; ello explica la aparición de angina en pacientes con miocardiopatía isquémica. El nitroprusiato también vasodilata las arterias pulmonares reduciendo la precarga del ventrículo derecho. Sin embargo, la vasodilatación pulmonar puede conducir a un desacoplamiento ventilación-perfusión en pacientes con enfermedad obstructiva crónica avanzada.

Las propiedades farmacocinéticas se describen en el capítulo 39.

2.2. Utilización en la insuficiencia cardíaca

El nitroprusiato está indicado en la insuficiencia cardíaca grave que cursa con bajo volumen minuto, aumento de la presión capilar pulmonar y cifras normales o elevadas de presión arterial. En pacientes cuya presión arterial media sea $\geqslant$ 90 mm Hg, el nitroprusiato sólo se utilizará tras la administración de dosis altas y vasoconstrictoras de dopamina. También es muy eficaz en la insuficiencia cardíaca asociada a regurgitación mitral, rotura del músculo papilar o *shunts* izquierda-derecha por un defecto septoventricular. Por su potente y rápida acción vasodilatadora, el nitroprusiato se administrará siempre con estricto control hemodinámico.

El nitroprusiato se administra disuelto en suero glucosado al 5 %, protegiendo el sistema de goteo de la luz, ya que ésta hidroliza el fármaco a cianuro. El tratamiento se inicia con 0,5-1 μg/kg/min, aumentando la velocidad de infusión a intervalos de 5-10 min hasta alcanzar valores de presión capilar pulmonar que se acompañen del máximo incremento del volumen minuto sin producir hipotensión arterial; la dosis máxima no debe superar los 5 μg/kg/min.

Su principal problema es la aparición de una marcada hipotensión, que obliga a monitorizar de forma continua al paciente, particularmente en aquéllos con cardiopatía isquémica ante el riesgo de reducir la presión de perfusión coronaria. El resto de reacciones adversas se describe en el capítulo 39.

C. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El reconocimiento de que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona facilita la progresión de la insuficiencia cardíaca y disminuye la supervivencia del paciente, hizo que se buscasen fármacos capaces de inhibirlo. Éstos se consiguen con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y con los bloqueantes de los receptores AT_1 (v. cap. 21).

1. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

1.1. Mecanismo de acción y efectos hemodinámicos

Como se ha expuesto en el capítulo 21 (I, A, 2 y 3), la estimulación de los receptores AT_1 por la angiotensina II

(AT II) produce una marcada vasoconstricción arteriovenosa, aumenta el tono simpático vasoconstrictor y la liberación de vasopresina y produce retención renal de Na^+ por una acción directa tubular y otra indirecta, mediada por la liberación de aldosterona; además, aumenta la proliferación y diferenciación celular (acciones proliferativas y mitógenas). Los IECA, al bloquear competitivamente la enzima de conversión, reducen los niveles plasmáticos y tisulares de AT II y aldosterona. Como consecuencia, producen una acción vasodilatadora arteriovenosa y disminuyen los niveles plasmáticos de noradrenalina y vasopresina.

Además, dado que la enzima de conversión presenta una estructura similar a la cininasa II que degrada la bradicinina y los IECA aumentan los niveles de cininas. Las cininas son potentes vasodilatadoras y, además, liberan NO, prostaglandinas vasodilatadoras (E_2 y F_2) y activador tisular del plasminógeno (t-PA). Finalmente, la AT II y el aumento del tono simpático ejercen potentes acciones mitógenas, que facilitan los procesos de hipertrofia y *remodelado* de la pared ventricular, que también son inhibidos por los IECA.

Los IECA producen una vasodilatación arteriovenosa que es más marcada a niveles coronario, renal, cerebral y muscular esquelético. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la vasodilatación venosa reduce la presión capilar pulmonar y la telediastólica ventricular, mientras que la vasodilatación arterial disminuye las resistencias vasculares y la presión arterial, y aumenta el volumen minuto cardíaco y la tolerancia al ejercicio. Además, como inhiben la síntesis de AT II y de aldosterona y aumentan el volumen minuto, el flujo sanguíneo y la síntesis de prostaglandinas renales, producen aumento de la diuresis y la natriuresis. A diferencia de otros vasodilatadores, no estimulan, sino que suprimen, la activación neurohumoral y no modifican la frecuencia y la contractilidad cardíacas, por lo que disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 y mejoran los signos de isquemia cardíaca. Todos estos efectos son más marcados en pacientes hiponatrémicos o con depleción de volumen (tras tratamiento diurético), en los que el sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado.

Las propiedades farmacocinéticas y las reacciones adversas se exponen en el capítulo 39.

1.2. Utilización en la insuficiencia cardíaca

a) Insuficiencia cardíaca sintomática. En enfermos con insuficiencia cardíaca sintomática en clase funcional II-IV tratados con diuréticos y digoxina, los IECA disminuyen los síntomas y la activación neurohumoral, mejoran la situación hemodinámica, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, retrasan la progresión de la enfermedad y reducen la mortalidad y las hospitalizaciones. La reducción de la mortalidad guarda relación directa con el deterioro previo de la función ventricular, siendo más llamativa esta reducción en los pacientes con fracción de eyección inferior al 32 % y síntomas de insuficiencia cardíaca. Estos resultados hacen obligada la administración de IECA a los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El tratamiento se inicia con dosis muy bajas, que aumentan progresivamente de acuerdo con la situación hemodinámica del paciente hasta alcanzar las que se muestran en las tablas 36-2 y 36-3.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción de la perfusión renal, el aumento de los niveles de AT II y de aldosterona, y el tratamiento con dosis altas de diuréticos facilitan la aparición de hiponatremia. Los IECA normalizan la natremia en estos pacientes, aunque el riesgo de hipotensión sintomática al comienzo del tratamiento con estos fármacos es mayor en enfermos cuya natremia es inferior a 135 mmol/l.

No se ha demostrado que los IECA sean beneficiosos en pacientes con estenosis aórtica o mitral y están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia sintomática, nefropatías graves (creatinina plasmática superior a 200 μmol/l), con historia previa de edema angioneurótico y

Tabla 36-3. Resultados de los ensayos clínicos que han analizado los efectos de los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática

Estudio	CONSENSUS-I	SOLVD-T	V-HeFT II	SOLVD-P	SAVE	AIRE	TRACE
Pacientes	253	2.569	804	4.228	2.231	2.006	1.749
IM previo (%)	47	66	47	80	Sí	Sí	Sí
Tratamiento							
Inicio (días)	> 60	> 30	> 90	> 30	3-16	3-10	3-7
Fármaco	Enalaprilo	Enalaprilo	Enalaprilo	Enalaprilo	Captoprilo	Ramiprilo	Trandolaprilo
Dosis (mg)	5-20	2,5-10	5-20	2,5-10	12,5-10	2,5-5	1-4
Dosis/día	2	2	2	2	3	2	1
Duración (meses)	1 d-20	22-25	6-68	14,6-62	24-60	6-30	24-?
Reducción de la mortalidad (%)	27	16	11,1	8	19	27	18
Pacientes tratados para salvar una vida	7	22	19		24	17	13

IM: infarto de miocardio; CONSENSUS-I: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study I; SOLVD-T: Studies of Left Ventricular Dysfunction, rama de tratamiento; V-HeFT II: Vasodilator-Heart Failure Trial II; SOLVD-P: Studies of Left Ventricular Dysfunction, rama de prevención; SAVE: Survival and Ventricular Enlargement; AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy; TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation.

Tabla 36-4. Resultados de los ensayos clínicos en los que se ha administrado un IECA en las primeras 24 horas del infarto de miocardio

Estudio	SMILE	CONSENSUS-II	GISSI-3	ISIS-4	CCS
Pacientes	1.556	6.090	19.394	58.050	13.634
IM previo	Anterior	Sí	Sí	Sí	Sí
Tratamiento					
Inicio	6-24 horas	⩽ 1 día	⩽ 1 día	⩽ 1 día	⩽ 36 horas
Fármaco	Zofenoprilo	Enalaprilo IV	Lisinoprilo	Captoprilo	Captoprilo
Dosis (mg)	7,5-30	5-20	2,5-10	6,25-50	6,25-12,5
Dosis/día	2	2	1	2	3
Duración	12 meses	41-180 días	4 días	1 mes	28 días
Reducción de la mortalidad (%)	24	—	11	7,0	6,0
Pacientes tratados para salvar una vida	63	—	125	200	200

IM: infarto de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; SMILE: Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation; CONSENSUS-II: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II; GISSI-3: Gruppo Italiano per lo studio della Sopravivenza nell'Infarcto Miocardio; ISIS-4: Fourth International Study of Infarct Survival; CCS: Chinese Captopril Study.

embarazadas. La hipotensión arterial (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg) no es una contraindicación, pero obliga a tomar una decisión individualizada.

b) En la fase aguda del infarto de miocardio. Diversos estudios (ISIS-4, GISSI-3, CCS y SMILE) han demostrado que en ausencia de insuficiencia cardíaca o de disfunción ventricular sintomática, la administración oral de un IECA desde las primeras 24 horas de evolución del infarto de miocardio durante 4-6 semanas reduce la mortalidad el 6-24 % (tabla 36-4), lo que no parece que justifique su administración en todos los pacientes que sufran un infarto de miocardio. De hecho, en el estudio CONSENSUS-II, en el que se administró enalaprilo por vía IV en las primeras horas del infarto y se continuó el tratamiento por vía oral durante 6 meses, se constató que en los pacientes tratados con el IECA aumentaba la mortalidad al cabo de 30 y 180 días de evolución. El enalaprilo tampoco reducía el número de reingresos por insuficiencia cardíaca ni los episodios isquémicos, e incluso los pacientes tratados con él presentaron más episodios de hipotensión, lo que podría reducir la presión de perfusión coronaria y aumentar la isquemia cardíaca y la mortalidad de los pacientes. Estos resultados plantean serias dudas acerca de la conveniencia de administrar un IECA por vía IV en las primeras horas postinfarto.

c) Insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio. Los estudios SAVE, AIRE y TRACE analizaron la utilidad de la administración de los IECA entre 3 y 10 días después de haber padecido un infarto de miocardio en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, observándose que tras 1-2 años de tratamiento los pacientes presentaban una reducción significativa de la mortalidad (tabla 36-3). Este efecto beneficioso contrasta con la poca eficacia observada cuando los IECA se administran durante la fase aguda (primeras 24 horas) postinfarto de miocardio, como antes se ha indicado. Los diferentes resultados probablemente se deban a que: 1) la administración precoz por vía IV de un IECA en las primeras horas de evolución del infarto puede ser perjudicial, ya que en ese momento la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel importante para mantener la función cardíaca y 2) el beneficio de los IECA sólo aparece en pacientes con cierto grado de disfunción ventricular y es máximo en aquéllos con insuficiencia cardíaca clínica, en los que la activación del sistema renina-angiotensina desempeña un papel fisiopatológico importante.

d) Profilaxis de la insuficiencia cardíaca. La utilidad de la administración de IECA en la profilaxis de la insuficiencia cardíaca ha sido analizada en dos situaciones diferentes:

α) *Postinfarto de miocardio.* Tras un infarto de miocardio aparecen cambios en el volumen y masa muscular ventricular a los que se denomina *remodelado.* A las pocas horas del infarto, la fuerza ejercida por la presión intraventricular sobre la zona infartada produce primero su adelgazamiento y luego su expansión. Al cabo de unas semanas de evolución, el proceso de expansión se detiene debido a la formación de tejido fibroso y en el miocardio sano se produce una hipertrofia compensadora y una dilatación ventricular global progresiva, que conducen a la larga a la insuficiencia cardíaca. La administración crónica de un IECA a las 2-3 semanas del infarto reduce el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y aumenta la fracción de eyección, reduce las hospitalizaciones y retrasa la progresión hacia la insuficiencia cardíaca. Este efecto es más evidente en pacientes con infartos anteriores extensos, fracción de eyección inferior al 30 % y oclusión coronaria mantenida durante las primeras semanas de evolución. El posible efecto beneficioso de los IECA se explica por sus acciones vasodilatadoras (que reducen la presión y el estrés de la pared ventricular, y que facilitan la expansión de la zona necrótica), antitróficas, antiisquémicas (disminuyen las demandas miocárdicas de O_2) y cardioprotectoras.

β) *Disfunción ventricular asintomática crónica.* Es una situación en que el paciente presenta una fracción de eyección reducida (⩽ 35 %) que no se acompaña de síntomas clínicos. En la rama preventiva del estudio SOLVD, el tratamiento con enalaprilo, aunque no modificaba la mortalidad, disminuía el número de pacientes que presentaban síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o que necesitaban hospitalización, siendo más evidente su efecto en aquellos cuya fracción de eyección era más baja. Estos resultados sugieren que podría recomendarse un IECA en todos los pacientes con fracción de eyección inferior al 35 %, independientemente del tipo de enfermedad y sintomatología.

2. Antagonistas de los receptores AT_1

Bloquean de forma competitiva las acciones de la angiotensina II mediadas por la estimulación de los receptores AT_1 (v. cap. 21, I, A, 6.4). En pacientes en grado funcional II-IV tratados con digoxina y diuréticos, el **losartán** produce una mejoría clínica y hemodinámica similar a la de los IECA. Sin embargo, se desconoce si reduce la morbimortalidad o si su uso conlleva un beneficio adicional cuando se administran en pacientes que ya reciben un IECA.

La principal ventaja de estos fármacos es su buena tolerancia clínica, apareciendo durante el tratamiento vér-

tigo y mareos. Estos fármacos no producen tos, por lo que constituyen una importante alternativa en pacientes en los que esta reacción adversa les impide seguir el tratamiento con un IECA. Al igual que los IECA, los antagonistas de los receptores AT_1 están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único, y en embarazadas.

D. OTROS VASODILATADORES

1. Bloqueantes de los canales de calcio

Son analizados en profundidad en el capítulo siguiente. Por sus propiedades antihipertensoras (v. cap. 39) y antianginosas (v. cap. 40), los bloqueantes de los canales de calcio podrían ser de utilidad en algunos pacientes en los que el fallo cardíaco es secundario a cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. Igualmente, si la depresión de la contractilidad es producida por taquiarritmias supraventriculares, el verapamilo y el diltiazem podrían mejorar la situación clínica del paciente.

Sin embargo, estos fármacos producen un importante efecto inotrópico negativo que contraindicaría su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica importante. Además, por su potente acción vasodilatadora, estos fármacos producen una marcada activación neuroendocrina, aumentando al comienzo del tratamiento los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y AT II. La depresión de la contractilidad es más marcada con el **verapamilo** y el **diltiazem** que con las **dihidropiridinas,** y en pacientes con baja fracción de eyección (< 35 %) o en los que los reflejos simpáticos están inhibidos (p. ej., tras tratamiento con β-bloqueantes). De hecho, el verapamilo, el diltiazem y el nifedipino aumentan la mortalidad en estos pacientes, pero no en los que presentan una fracción de eyección normal. Por todo ello, estos fármacos no podrían considerarse fármacos vasodilatadores de primera elección, ya que existen otros que carecen de efectos inotrópicos negativos y que prolongan la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca.

Esta situación podría cambiar tras la introducción de nuevas dihidropiridinas muy vasculoselectivas, como el **amlodipino,** el **nisoldipino** y el **felodipino,** capaces de disminuir la poscarga a concentraciones a las que apenas deprimen la contractilidad cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III con fracción de eyección inferior al 45 %, tratados con digoxina, diuréticos y un IECA, el nisoldipino y el felodipino aumentan la capacidad de ejercicio, aunque no modifican la supervivencia del paciente. Sin embargo, en pacientes graves (clase funcional III-IV y fracción de eyección inferior al 35 %), el amlodipino redujo significativamente la mortalidad sólo en los que presentaban miocardiopatía dilatada, pero no en aquéllos con cardiopatía isquémica. Éste es el primer estudio que demuestra que un bloqueante de los canales del Ca^{2+} podía reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

2. Hidralazina

Es un vasodilatador fundamentalmente arterial (v. cap. 39), que reduce la poscarga y aumenta el volumen minuto cardíaco, potenciándose su eficacia cuando se asocia a vasodilatadores venosos (nitratos). La vasodilatación arterial es más marcada a nivel renal, esplácnico y coronario, y mínima en piel y mucosas. En pacientes hipertensos, la reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial, se acompaña de taquicardia refleja, retención hidrosalina y aumento de la secreción de renina. Sin embargo, la reducción de la presión arterial y la activación neurohumoral es mucho menos marcada en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El estudio de la Administración de Veteranos fue el primero que demostró en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-III y fracción de eyección inferior al 40 %) que recibían digoxina y diuréticos que la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida mejoraba los síntomas y el estado funcional, y reducía la mortalidad al año el 23 % y al cabo de 3 años el 36 %; sin embargo, el 35 % de los pacientes abandonó el estudio por cefaleas. Por la alta incidencia de reacciones adversas y puesto que los IECA son mejor tolerados y reducen más la mortalidad, en la actualidad la hidralazina queda reservada para aquellos pacientes que no toleran los IECA (tos e hipotensión) o en los que están contraindicados (hiperpotasemia, embarazo, insuficiencia renal e historia de edema angioneurótico).

3. Ibopamina

Es un derivado de la dopamina activo por vía oral, que actúa como agonista de los receptores D_1 y D_2, produciendo acciones vasodilatadoras arteriovenosas y natriuréticas. Como consecuencia, disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión capilar pulmonar, y aumenta el volumen minuto y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, no modifica la presión arterial, la frecuencia y la contractilidad cardíacas o las demandas miocárdicas de O_2, ni presenta efectos arritmogénicos. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la ibopamina reduce los niveles plasmáticos de noradrenalina (inhibe su liberación desde los terminales simpáticos y la transmisión ganglionar), renina y aldosterona (estimula los receptores D_2). Esta inhibición neurohumoral aparece incluso en pacientes que ya reciben un IECA.

Por vía oral, la ibopamina se convierte en 10-40 min en epinina (N-metildopamina) que se biotransforma rápidamente en el hígado, por lo que su vida media es de 45-60 min, aun cuando sus efectos persisten durante unas 4-8 horas. La epinina se biotransforma por acción de la MAO y la COMT, formándose AHV y DOPAC, que se eliminan conjugados por vía renal. Los alimentos retrasan su absorción, alcanzándose niveles plasmáticos máximos al cabo de 2 horas.

La ibopamina produce reacciones digestivas (náuseas, vómitos, dispepsia y molestias abdominales que disminuyen si se administra con los alimentos), centrales (ansiedad, cefaleas, mareos, insomnio y temblor) y poliuria. Sus efectos arritmogénicos son mínimos, quizá porque la estimulación de los receptores D_2 inhibe el tono simpático. En pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV, que reciben digoxina, diuréticos y un IECA, la ibopamina mejora la sintomatología y aumenta la tolerancia al ejercicio, a la vez que permite reducir la dosis de diuréticos. Sin embargo, el estudio PRIME-II demostró que en pacientes en clase funcional IV la ibopamina producía un aumento significativo de la mortalidad. Por lo tanto, la ibopamina sólo puede considerarse una alternativa en pacientes refractarios al tratamiento convencional o en los que la administración de un IECA está contraindicada (tos, hipotensión e hiperpotasemia).

E. BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Hasta fechas muy recientes se consideraba que la insuficiencia cardíaca era un síndrome en que el corazón era el único responsable del deterioro hemodinámico, síntomas y pronóstico del paciente. Como consecuencia, los bloqueantes de los β-adrenoceptores han estado contraindicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por sus efectos inotrópicos negativos. Sin embargo, hoy se contempla la insuficiencia cardíaca como un síndrome neurohumoral en que el déficit funcional inicial cardíaco activa mecanismos compensadores neurohumorales que ejercen un efecto nocivo sobre el corazón y contribuyen a la progresión de la enfermedad.

El aumento del tono simpático que aparece en el paciente con insuficiencia cardíaca incrementa la contractilidad y la frecuencia cardíacas (efecto proarrítmico), pro-

duce vasoconstricción periférica (que reduce aún más el volumen minuto), disminuye la densidad de los β_1-adrenoceptores cardíacos, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y ejerce una acción tóxica directa por aumentar las demandas miocárdicas de O_2 y la $[Ca^{2+}]_i$. Más aún, en pacientes con insuficiencia cardíaca el aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina y los fármacos que aumentan el tono simpático (p. ej., agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa III) incrementan la mortalidad, como ya se ha indicado en el capítulo anterior; en cambio, los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la situación hemodinámica (aumentan la fracción de eyección, la tolerancia al ejercicio y la clase funcional) y aumentan la supervivencia. Lo más sorprendente ha sido que esta mejoría hemodinámica se aprecia sólo en los pacientes con mayor deterioro de la función ventricular (marcada cardiomegalia y fracción de eyección inferior al 30 %), es decir, aquellos en los que *a priori* los β-bloqueantes estarían contraindicados.

En dos recientes estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase II-IV) tratados con digoxina, diuréticos e IECA, el **bisoprolol** y el **carvedilol** reducían significativamente la mortalidad. Este efecto beneficioso podría explicarse por su capacidad para: 1) bloquear las acciones cardiotóxicas de las catecolaminas que contribuyen a la progresión de la enfermedad; 2) aumentar la densidad de β-adrenoceptores cardíacos, lo que conlleva una mejor respuesta hemodinámica a las catecolaminas circulantes y a los β-estimulantes (dopamina y dobutamina); sin embargo, algunos β-bloqueantes (carvedilol y dilevalol) no modifican la densidad receptorial, lo que indica que éste no es el único mecanismo implicado; 3) mejorar la función contráctil sistólica y diastólica, ya sea por su acción antiisquémica, por su capacidad para bloquear el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ producido por las catecolaminas o por su acción bradicardizante que aumenta el tiempo de perfusión coronaria diastólica; 4) inhibir la activación neurohumoral; el bloqueo de los β_1-adrenoceptores inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares, y el de los β_2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos, y 5) presentar propiedades antianginosa, antiarrítmica, antihipertensora y antiagregante plaquetaria.

Aunque la utilidad de los β-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca aún no está bien establecida, el tratamiento debe iniciarse siempre con dosis muy bajas (hasta 10 veces menores que las utilizadas en el hipertenso), que se irán aumentando hasta conseguir un beneficio hemodinámico y funcional al cabo de 2-3 meses de tratamiento. El candidato a recibir un β-bloqueante sería un paciente con insuficiencia cardíaca asociada a isquemia, hipertensión y/o taquiarritmias, y en el que se sospecha una importante activación simpática.

II. FÁRMACOS DIURÉTICOS

La reducción del volumen minuto en la insuficiencia cardíaca disminuye el flujo sanguíneo renal y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el tono simpático, efectos que facilitan la retención hidrosalina. Esta retención aumenta la presión telediastólica ventricular izquierda, lo que por la ley de Frank-Starling permite al ventrículo, en un momento determinado, aumentar el volumen minuto. Sin embargo, este aumento de la presión telediastólica ventricular izquierda incrementa las dimensiones cardíacas y la tensión de la pared ventricular, lo que impide que el volumen minuto siga aumentando, a la vez que produce congestión venosa y edemas periféricos.

Los diuréticos (clasificados como diuréticos del asa, tiazidas y ahorradores de K^+, v. cap. 47) producen una pérdida neta de Na^+ y agua del organismo actuando directamente sobre el riñón. En la actualidad continúan siendo los fármacos de elección para reducir los síntomas agudos secundarios a la retención hidrosalina (edemas periféricos), produciendo una rápida mejoría sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar (disnea). Sin embargo, en monoterapia no son capaces de controlar el cuadro, por lo que siempre deben asociarse a digoxina y/o IECA. Ello permite, además, reducir la dosis y los efectos indeseables de los diuréticos.

Las dosificaciones de carácter general se exponen en la tabla 36-2.

1. Aplicaciones terapéuticas

1.1. Insuficiencia cardíaca aguda

Se utilizan diuréticos del asa por vía IV, ya que el edema de la mucosa digestiva reduce su absorción por vía oral. Los diuréticos del asa actúan como los vasodilatadores venosos, reduciendo la presión de llenado ventricular (precarga) y los signos de congestión pulmonar en pocos minutos, incluso antes que aparezca su acción diurética; el posterior efecto diurético disminuye la volemia y mantiene la reducción de la presión de llenado ventricular, de la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar. Estos efectos disminuyen la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O_2 y aumentan el flujo sanguíneo subendocárdico. Si se decide iniciar el tratamiento con una tiazida, debe recordarse que su acción diurética desaparece, cuando la velocidad de filtración glomerular es menor de 30 ml/min.

A las dosis habituales, los diuréticos no alteran la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el volumen minuto cardíaco, aunque el efecto total sobre el volumen minuto depende de la presión telediastólica ventricular izquierda (fig. 36-1). Si la diuresis es muy marcada y la presión telediastólica ventricular izquierda cae por debajo de 12 mm Hg, el volumen minuto disminuye; pero si la presión de llenado se mantiene, el volumen minuto no se modifica, ya que la curva de función ventricular es plana. En estas condiciones, la adición de un vasodilatador o de un inotrópico positivo permite aumentar el volumen minuto.

1.2. Insuficiencia cardíaca crónica

Se utilizan tiazidas o dosis bajas de diuréticos del asa asociados a digoxina y/o IECA. En cualquier caso, debe

recordarse que: *a)* los diuréticos deben utilizarse en pacientes con edemas periféricos y signos de congestión pulmonar; *b)* la respuesta hemodinámica producida por los diuréticos es muy variable, y *c)* no debería producirse una diuresis excesiva en pacientes con hipotensión, pobre perfusión renal o disfunción sistólica grave. Durante el tratamiento con tiazidas o diuréticos del asa aparecen alteraciones electrolíticas (hipopotasemia e hipomagnesemia), que facilitan la aparición de arritmias cardíacas y aumentan el riesgo de intoxicación digitálica, así como un cuadro de hiperaldosteronismo secundario que no sólo agrava la hipopotasemia, sino que reduce la eficacia de los diuréticos y alteraciones del metabolismo de la glucosa y lipídico. Los diuréticos del asa y las tiazidas producen una marcada activación neurohumoral (aumentan los niveles plasmáticos de renina, AT II y noradrenalina). Esta activación explica el aumento transitorio de la presión arterial y de la presión de llenado ventricular tras la administración IV de furosemida, la resistencia a las acciones hemodinámicas y renales de los diuréticos, y la potenciación de la acción vasodilatadora de los IECA en pacientes que reciben diuréticos. Más aún, la activación neuroendocrina plantea serias dudas sobre la capacidad de los diuréticos para reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El impacto de los diuréticos sobre la supervivencia quizá no pueda ser nunca conocido, ya que no es ético realizar un estudio comparado con otros fármacos en que en una de las ramas de tratamiento se prive a los pacientes del beneficio de su uso. Por ello, en la actualidad se piensa que los pacientes deben estar tratados con un IECA y con digoxina, y que la administración de un diurético debe ser flexible, reservándose a los pacientes con peor situación hemodinámica y con síntomas de retención hidrosalina. Es decir, la administración de diuréticos debe ser intermitente, pudiendo existir períodos en los que la dosis puede ser reducida de forma importante o incluso suspenderse el tratamiento.

Los ahorradores de K^+, al ser diuréticos poco potentes, se han utilizado fundamentalmente asociados a diuréticos tiazídicos o del asa para reforzar su efecto natriurético y contrarrestar la hipocaliemia y el hiperaldosteronismo que ya presenta el paciente con insuficiencia cardíaca y que aquellos diuréticos producen. Su administración se realizará con precaución en pacientes que reciben fármacos (IECA, antiinflamatorios no esteroideos y β-bloqueantes) que también producen retención de K^+ y aumentan el riesgo de producir una hiperpotasemia clínica. Este peligro obliga a monitorizar los niveles de K^+ cuando el paciente recibe un IECA.

La situación podría cambiar para la espironolactona, que no sólo actúa como un diurético ahorrador de K^+, sino que en modelos animales inhibe la fibrosis cardíaca y vascular, y la disminución de la distensibilidad ventricular producida por la aldosterona, lo que hace pensar que podría retrasar el deterioro progresivo del paciente con insuficiencia cardíaca. El estudio RALES ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-IV (fracción de eyección inferior a 0,35), tratados con diuréticos, digoxina e IECA, que la espironolactona produce una mejoría hemodinámica y disminuye los niveles plasmáticos del péptido natriurético auricular.

2. Resistencia a los diuréticos

La eficacia de las tiazidas disminuye al deteriorarse la función renal, siendo inactivas cuando la velocidad de filtración glomerular disminuye por debajo de 30 ml/min; en estas circunstancias se pueden utilizar diuréticos del asa por vía IV o asociar a éstos diuréticos tiazídicos, lo que permite potenciar la magnitud del efecto diurético.

La aparición de resistencia a los diuréticos del asa puede deberse a: *a)* un mal seguimiento del tratamiento o a que el paciente no restringe la ingesta de sal en la dieta. En estas circunstancias debe reducirse la ingesta de sal a $\leqslant$ 2 g/día y la diuresis puede restaurarse administrando el diurético por vía IV (furosemida: 40-250 mg/día) o asociando diuréticos que actúan a distintos niveles de la nefrona (p. ej., diuréticos del asa y tiazidas), lo que permite obtener un efecto sinérgico. La asociación de diuréticos del asa y tiazidas aumenta el riesgo de hipopotasemia, por lo que se procederá a administrar suplementos de K^+ (20-60 mEq/día) o a asociarlos con diuréticos ahorradores de K^+; *b)* una disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular secundarios a la reducción del volumen minuto. En estas circunstancias, se puede recurrir en medio hospitalario a la administración IV continua de dosis bajas de dopamina o de furosemida (1-5 mg/hora), que aumentan el flujo sanguíneo renal y la respuesta diurética; *c)* una excesiva reducción de electrólitos y de la volemia, producida como consecuencia de una excesiva diuresis; en estos pacientes es necesario reducir o suprimir la dosis del diurético, e incluso puede ser necesario suprimir el IECA en casos extremos. En los pacientes con hiponatremia por dilución está indicada la restricción de líquidos a 1-2 l/día, y *d)* una reducción excesiva de la presión arterial, de tal forma que ésta cae por debajo de la necesaria para mantener la filtración glomerular. Esta situación puede aparecer en enfermos con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal con riñón único que reciben fármacos vasodilatadores (p. ej., un IECA). En estos pacientes, la AT II contrae las arteriolas eferentes glomerulares y mantiene una presión de filtración glomerular incluso cuando la presión de perfusión renal es baja. En estas circunstancias, la administración de un IECA que dilata las arteriolas eferentes, reduce aún más la velocidad de filtración glomerular pudiendo producir un cuadro de insuficiencia renal reversible. Este cuadro también puede aparecer en enfermos con insuficiencia cardíaca que permanecen hipotensos y que precisan una marcada activación neurohumoral para mantener un volumen minuto aceptable y en enfermos con renina alta, hipotensión e hipovolemia.

III. CONSIDERACIONES FINALES

1. Influencia de los vasodilatadores en el pronóstico

Dada la elevada mortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca, el objetivo prioritario del tratamiento es prolongar la supervivencia. Los estudios clínicos han demostrado que sólo algunos vasodilatadores pueden conseguirlo. El estudio de la Administración de Veteranos demostró que en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibían digoxina y diuréticos, la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida reducía la mortalidad y que este efecto no se observaba en pacientes tratados con prazosina. Un estudio posterior de la Administración de Veteranos demostró que el enalaprilo y el captoprilo reducían la mortalidad más que la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. Otros vasodilatadores no modifican la supervivencia (nitratos) o la disminuyen (bloqueantes de los canales de Ca^{2+} clásicos e ibopamina), mientras que existen datos que sugieren que los bloqueantes β-adrenérgicos y algunas nuevas dihidropiridinas (amlodipino) podrían aumentarla. En cualquier caso, los estudios realizados con los IECA confirman que éstos son los fármacos más eficaces para prolongar la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca sintomática. Cuando los IECA están contraindicados o no se toleran, podrán ser reemplazados por la asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida y, en grupos muy seleccionados de pacientes, por bloqueantes β-adrenérgicos. Sin embargo, aún desconocemos cuál es la dosis más idónea o si existen diferencias entre los distintos IECA.

2. Tratamiento de la disfunción diastólica

En el 40 % de pacientes con insuficiencia cardíaca la función sistólica es normal y sólo presentan un fallo selectivo de la función diastólica, es decir, de la distensibilidad ventricular, que al parecer se asocia a una persistencia de altas $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole. La disfunción diastólica disminuye el volumen minuto en reposo e impide que aumente de forma adecuada durante el ejercicio.

El tratamiento incluye el control de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica, mantener la frecuencia cardíaca, reducir la congestión venosopulmonar, acelerar la relajación (fármacos lusitrópicos positivos) e inhibir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. En estos pacientes, los inotrópicos positivos están contraindicados ya que aumentan la $[Ca^{2+}]_i$ (la digoxina sólo se administrará si hay fibrilación auricular) y los diuréticos se administrarán con mucha precaución, ya que el ventrículo en estos pacientes es más rígido y requiere una presión de llenado superior a la normal para generar un volumen de eyección determinado. Con nitratos o con IECA existen pocos datos clínicos. Paradójicamente, los fármacos que mejoran más la relajación ventricular son los bloqueantes β-adrenérgicos, el verapamilo y el diltiazem, que hasta fechas recientes al parecer estarían contraindicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Estos fármacos aceleran la relajación diastólica ventricular ya que disminuyen la $[Ca^{2+}]_i$, la presión de llenado diastólico y la frecuencia cardíaca (aumentan el tiempo de llenado ventricular diastólico) y presentan acciones antihipertensoras (reducen la poscarga), antianginosas y cardioprotectoras. Estas acciones explicarían la mejoría de la función diastólica que producen en algunos pacientes con miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. Sin embargo, es necesario realizar más estudios antes de recomendar la utilización sistemática de β-bloqueantes y/o verapamilo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Arsmtrong PV, Moe GW. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 88: 2941-2952.

Cohn JN. Treatment of infarct related heart failure: vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 119-122.

Cohn J, Archibald D, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.

Cohn J, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.

Consensus Trial Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1437.

Cosin J, Cruz JM, De Teresa E et al. Factores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca (I, II, III). *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 239-252, 317-327 y 393-404.

Pfeffer MA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669.

RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldaactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685.

Symposium. Mechanisms and management of heart failure: Implications of clinical trials for clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(supl A): 3A-205A.

Taylor SH. Diuretics in heart failure: some knowns and unknows. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(supl 3): 40-50.

37

Fármacos antagonistas del calcio

A. G. García, P. Michelena y *L. Gandía*

1. Introducción

En 1962, Hass y Hartfelder observaron que el verapamilo, un derivado del espasmolítico papaverina, poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. La nitroglicerina, sin embargo, otro potente vasodilatador coronario, carecía de esos efectos cardíacos. En 1967, Fleckenstein sugirió que dichos efectos se debían a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de la reducción de la entrada de Ca^{2+} desde el exterior hacia el interior del miocito cardíaco, a través de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Hoy se conocen múltiples fármacos que, si bien gozan de un mecanismo de acción común, como es bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, a nivel cardíaco y en la fibra lisa vascular y no vascular, poseen estructuras químicas muy diversas (fig. 37-1). Estos fármacos son denominados bloqueantes de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del subtipo L, o simplemente antagonistas del calcio. Pertenecen a tres grupos fundamentales: las *1,4-dihidropiridinas* cuyo cabeza de serie es el **nifedipino,** las *bencilalquilaminas* cuyo prototipo es el **verapamilo** y las *benzotiazepinas* cuyo representante es el **diltiazem.** Existen otras entidades químicas (p. ej., la piperazina y la flunarizina), que bloquean otros canales de Ca^{2+}, además de los L, y que no se analizarán en este capítulo.

No es correcto hablar hoy día de un antagonista del calcio sin matizar sus diferencias de otros. Ello es así porque los antagonistas del calcio poseen perfiles farmacológicos muy diversos. Además se está identificando un número creciente de subtipos de canales de Ca^{2+} en distintas células excitables (tabla 37-1); esta heterogeneidad es explicable si se tiene en cuenta la gran variedad de funciones fisiológicas reguladas por el calcio. Por ello, no es de extrañar que tanto de estudios básicos como clínicos se deriven nuevas e interesantes diferencias entre los distintos fármacos del grupo. En este capítulo se identificarán estas diferencias y se resaltará su relevancia terapéutica.

2. Mecanismo de acción

2.1. Calcio como mensajero en los procesos de comunicación celular

Uno de los mensajeros intracelulares más ubicuos y con mayor protagonismo en los procesos de regulación celular es el Ca^{2+}, pues regula procesos tan variados como la fecundación del ovocito por el espermatozoide, el desarrollo embrionario, la coagulación de la sangre, la apoptosis, la muerte celular por isquemia tisular, la excitabilidad neuronal, el transporte axoplásmico, la liberación de hormonas y neurotransmisores, y la contracción de los músculos estriado, liso y cardíaco (v. cap. 3). Las indicaciones terapéuticas de los actuales antagonistas del calcio se basan en sus efectos sobre la homeostasia celular del calcio en los músculos liso vascular y estriado cardíaco.

A pesar de que las células se encuentran sumergidas en elevadas concentraciones de Ca^{2+}, los niveles del catión que se encuentran en el citosol de forma libre son extremadamente bajos: hay 10.000 veces más calcio en el exterior (10^{-3} M) que en el interior celular (10^{-7} M). A este elevado gradiente químico se suma el hecho de que el Ca^{2+}, cargado positivamente, es atraído hacia el interior celular por el ambiente eléctrico negativo que allí predomina. Las membranas celulares son barreras bilipídicas que no dejan pasar moléculas eléctricamente cargadas. Sólo cuando se excitan, permiten el paso del Ca^{2+} a su interior; para ello, el catión utiliza sus propios canales de calcio dependientes del voltaje, que son proteínas que atraviesan la membrana celular y que al abrirse durante pocos milisegundos ponen los espacios extra e intracelular en contacto, dejando pasar sólo Ca^{2+}, y no otros iones mono o divalentes (v. cap. 3, I, A, 1.2). Aun cuando estos canales se abren de forma intermitente y durante cortos períodos de tiempo, el enorme gradiente eléctrico y químico empuja el catión hacia el interior celular, invadiendo el citosol en forma de oleadas que alcanzan su cresta en zonas adyacentes a la membrana celular, y que se extinguen, según penetra en el interior de la célula, cuando las organelas y las proteínas que fijan Ca^{2+} en el citosol lo secuestran de manera eficiente y rápida.

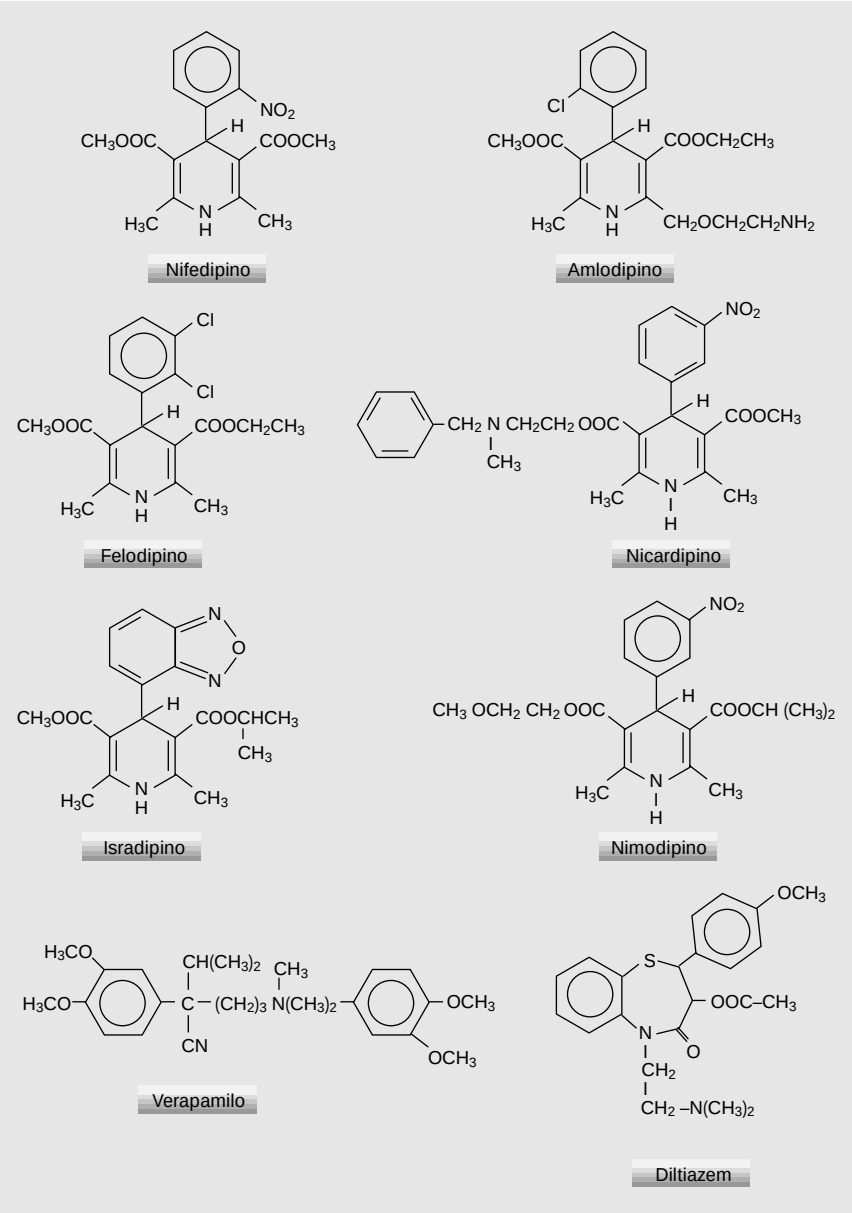


Fig. 37-1. Estructura química de algunos antagonistas del calcio (bloqueantes de los canales de Ca^{2+} de subtipo L) representativos de los derivados de 1,4-dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, isradipino y nimodipino), bencilalquilaminas (verapamilo) y benzotiazepinas (diltiazem).

2.2. Multiplicidad de canales de calcio

Es necesario conocer los múltiples tipos de canales de Ca^{2+} por los que el catión accede al interior celular para comprender cómo las células utilizan la entrada de Ca^{2+} para regular las distintas funciones biológicas en las que este mensajero intracelular está implicado. Ello debe servir, además, para desarrollar nuevas moléculas con potencialidad terapéutica, cuyo mecanismo de acción implique la regulación de la entrada del Ca^{2+} por sus distintas vías de acceso, en situaciones patológicas en las que exista una sobrecarga celular del catión. Las técnicas utilizadas para la identificación y el análisis de canales iónicos han sido muy diversas: radioligandos específicos, trasiegos de iones marcados, sondas fluorescentes, estudios funcionales y biología molecular. Sin embargo, gracias a las técnicas electrofisiológicas de *patch-clamp*, el avance experimentado en la última década en la catalogación y caracterización de decenas de canales iónicos en distintos sistemas celulares ha sido espectacular.

Con el uso de estas técnicas se han llegado a identificar hasta seis subtipos de canales de Ca^{2+} que se denominan con las letras L, N, P, Q, T y R. La distinción entre estos canales se lleva a cabo sobre la base de sus

Tabla 37-1. Clasificación y ubicación celular de canales de calcio dependientes del voltaje

	Tipo	Ubicación	Farmacología
Umbral bajo (LVA)	T	Neuronas centrales y sensoriales (+++), células musculares (+++), fibroblastos (+++), glia y células secretoras (++)	Ni^{2+}, amilorida y Cd^{2+} (débilmente)
Umbral alto (HVA)	L (α_{1c}, α_{1d} y α_{1s})	Músculo (+++), glia y células secretoras, neuronas centrales y sensoriales (++) y células cromafines (++)	Dihidropiridinas, verapamilo, diltiazem y Cd^{2+}
	N(α_{1b})	Neuronas simpáticas (+++), neuronas sensoriales (++), neuronas centrales (++), células secretoras (++) y células cromafines (++)	ω-Conotoxina GVIA, ω-conotoxina MVIIA, ω-conotoxina MVIIC y Cd^{2+}
	P(¿α_{1a}?)	Neuronas centrales (+++), neuronas sensoriales (+), células secretoras (++) y células cromafines (++)	ω-Agatoxina IVA, ω-conotoxina MVIIC y Cd^{2+}
	Q(¿α_{1a}?)	Neuronas centrales (++) y células cromafines bovinas (++)	ω-Conotoxina MVIIC, ω-agatoxina IVA (débilmente) y Cd^{2+}
	R(?)	Neuronas centrales (++)	Cd^{2+} y Ni^{2+} (débilmente)

En paréntesis se identifica la subunidad α_1 clonada correspondiente al subtipo de canal caracterizado funcional y farmacológicamente.

propiedades cinéticas de apertura y cierre pero, sobre todo, gracias a su distinta sensibilidad a fármacos y toxinas con selectividad por uno u otro canal (tabla 37-1). Por ejemplo, los N se bloquean por ω-conotoxina GVIA, una toxina peptídica procedente del caracol marino *Conus geographus*, y los P por ω-agatoxina IVA, una toxina peptídica extraída del veneno de la araña *Agelenopsis aperta*. Ambos tipos de canales se ubican sólo en neuronas. Los T y los L se encuentran en neuronas y en otras células como miocitos cardíacos, células musculares lisas vasculares y no vasculares y células endocrinas. Los T se bloquean por amilorida y flunarizina, y los L por el heterogéneo grupo de los actualmente denominados antagonistas del calcio, que son los estudiados en este capítulo. Los canales de bajo umbral se activan a voltajes hiperpolarizados, más allá de los –50 mV; se abren en respuesta a pequeñas despolarizaciones desde potenciales de membrana muy negativos. Por el contrario, los de alto umbral exigen para su apertura fuertes despolarizaciones y comienzan a activarse entre –30 y –20 mV. La cinética de inactivación es también variable, oscilando entre τ muy baja (5-10 mseg para canales T) y muy alta (> 200 mseg en canales L o aún más alta [canales P y R]).

2.3. Mecanismos de bloqueo de los canales de Ca^{2+} del subtipo L

Los canales de Ca^{2+} del subtipo L son heterómeros formados por subunidades α_1, α_2, β, γ y δ (v. fig. 3-4). La subunidad α_1 contiene el poro iónico y los sitios de unión para los antagonistas del calcio. Parece que las demás subunidades ejercen funciones moduladoras sobre las cinéticas de apertura y cierre del poro iónico. Los efectos hemodinámicos de los antagonistas del calcio se deben al bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo L de corazón y vasos. Es curioso que el bloqueo de los canales L de músculo esquelético y de células neurosecretoras no se traduzca, aparentemente, en efectos farmacológicos relevantes. Durante la fase 2 de cada potencial de acción cardíaco (sístole), se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior del miocito cardíaco, con la consiguiente movilización de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, el incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y la contracción muscular. Durante la diástole, el Ca^{2+} se secuestra de nuevo en el retículo sarcoplásmico y se expulsa hacia el espacio extracelular mediante la bomba de Ca^{2+} y el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (v. cap. 35 y fig. 37-2).

Para bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, los antagonistas del calcio presentan *uso-dependencia* y *voltaje-dependencia*. La uso-dependencia significa que cuantas más veces se abra el canal, mayor va a ser el bloqueo. Así, particularmente para el caso del verapamilo y el diltiazem, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} aumenta marcadamente a frecuencias más rápidas. El bloqueo producido por las dihidropiridinas es mucho menos frecuencia-dependiente. El otro aspecto interesante es la voltaje-dependencia. El potencial de membrana de las células musculares auriculares y ventriculares, y el de las fibras de Purkinje, es de –90 mV en situaciones normales; el potencial de membrana está mucho más despolarizado (alrededor de –60 mV) en las células de los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en el miocardio isquémico y en el músculo liso vascular normal. El hecho de que los antagonistas del calcio bloquean mejor los canales del subtipo L a potenciales más despolarizados (voltaje-de-

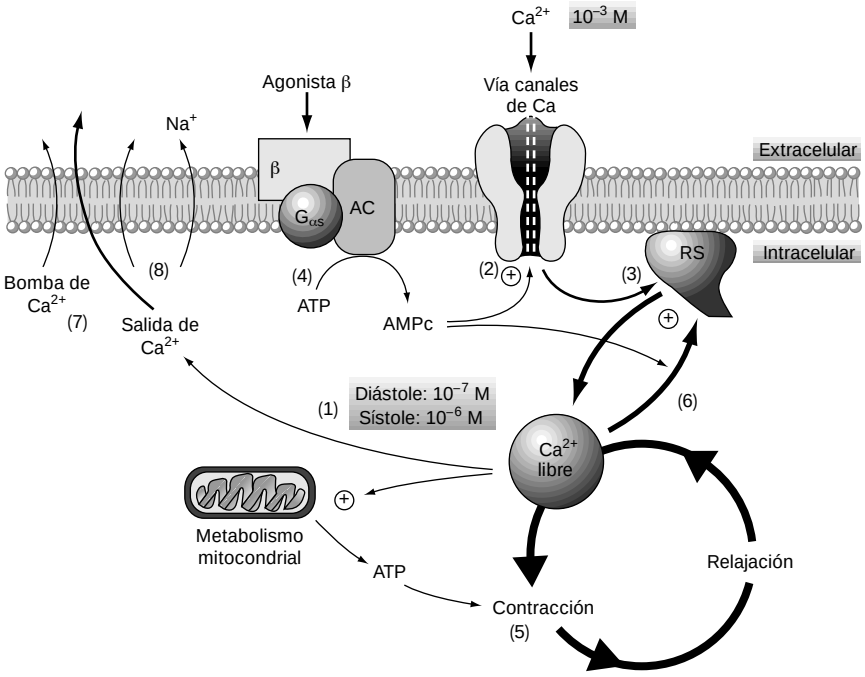


Fig. 37-2. Homeostasia celular del Ca^{2+} en el miocito cardíaco. Durante la diástole, los niveles de Ca^{2+} libre en el citosol (1) son muy bajos (10^{-7} M). Durante la sístole se elevan 10-100 (veces) debido a dos mecanismos: entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular por los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del subtipo L (2), que permanecen abiertos en la meseta de cada potencial de acción, y liberación por este Ca^{2+} que penetra en la célula de más Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) (3). La activación de los β-adrenoceptores por las catecolaminas (4) aumenta el AMPc, que incrementa aún más el tiempo de apertura de los canales de Ca^{2+} y la entrada del catión al citosol. Esta elevación transitoria del Ca^{2+} citosólico, junto con el ATP mitocondrial, constituye la señal que pone en marcha la contracción muscular durante la sístole (5). El corazón se relaja cuando el Ca^{2+} citosólico desciende como resultado del cierre de los canales de calcio L y del secuestro del calcio en el retículo sarcoplásmico (6), o de su expulsión al espacio extracelular por la bomba de Ca^{2+} (7) y el intercambiador Na^{+}-Ca^{2+} (8). (Adaptado de Opie et al, 1995.)

pendencia) explica su mayor afinidad por las células musculares vasculares y por las células nodales. De ahí que estos fármacos puedan producir vasodilatación a concentraciones que apenas modifican la contractilidad miocárdica, la frecuencia sinusal o la conducción auriculoventricular. Además, el bloqueo dependiente de la frecuencia y del voltaje explica que en pacientes con ritmo sinusal, el verapamilo y el diltiazem apenas depriman la conducción auriculoventricular, mientras que en pacientes con taquicardias de origen supraventricular o por reentrada intranodal la depriman marcadamente (v. cap. 38).

3. Perfil farmacológico

3.1. Vasodilatación arterial selectiva

Como se ha señalado anteriormente, la contracción de los pequeños vasos de resistencia es una función de las oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre en las células musculares lisas de la pared arteriolar. La señal vasoconstrictora consiste en una elevación del Ca^{2+} citosólico, a expensas de la entrada de Ca^{2+} en la célula a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del subtipo L. Precisamente, estos canales son la diana específica del verapamilo, diltiazem y nifedipino que, uniéndose a receptores acoplados a dichos canales, precipitan su cierre, la caída de los niveles citosólicos de Ca^{2+} y la vasodilatación. Si bien el mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora del nifedipino es mucho mayor que la del verapamilo, siendo la de éste ligeramente mayor que la del diltiazem.

La vasodilatación es selectiva para los lechos arteriales, afectándose poco los venosos y, por consiguiente, el retorno venoso y la precarga. Este hecho se demuestra experimentalmente con la administración intravenosa de nifedipino, que incrementa el flujo sanguíneo en el antebrazo, con escasos efectos sobre el retorno venoso. Ello sugiere una acción vasodilatadora selectiva sobre las pequeñas arterias de resistencia. Algo parecido ocurre con la administración oral de nifedipino, que incrementa el flujo sanguíneo periférico por vasodilatación arterial sin que se afecte el tono venoso. En consecuencia, se produce una disminución de las resistencias arteriolares periféricas y una caída de la presión arterial. Cualitativamente, las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas producen efectos vasculares similares; cuantitativamente, el verapamilo y el diltiazem son entre 100 y 1.000 veces menos potentes vasodilatadores que las dihidropiridinas (tabla 37-2). Sin embargo, todos producen efectos antihipertensores similares en la clínica y todos incrementan el

Tabla 37-2. Efecto de los antagonistas del calcio sobre la contractilidad y frecuencia cardíacas: selectividad vascular frente a cardíaca

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia cardíaca	Selectividad vasos/corazón
Verapamilo	↓↓	↓↓	1
Diltiazem	↓↓	↓	1
Nifedipino[a]	↓	↑↑	10
Amlodipino	---	---	10
Nitrendipino	↓	↑	100
Nicardipino	---	↑	100
Isradipino	---	---	100
Felodipino	---	---	100
Nisoldipino	---	---	1.000

Modificado de Messerli y McLoughlin, 1993 y de Opie et al, 1995.

[a] Nifedipino de liberación inmediata; con el nifedipino OROS no parece que se observe incremento de la frecuencia cardíaca.

↑, aumento; ↓, disminución; ---, sin cambios. La selectividad vascular frente a la cardíaca está basada en experimentos *in vitro,* realizados en tejidos animales y humanos, midiendo la potencia inotrópica negativa y vasodilatadora de los distintos compuestos.

flujo coronario. Sus efectos antihipertensores parecen incluso más marcados en ancianos. Además, un leve efecto natriurético evita la típica retención de fluido asociada al uso de medicaciones vasodilatadoras.

3.2. *Problema de la taquicardia refleja*

El arco reflejo vasorregulador constituye una importante encrucijada que se modifica de manera distinta por los diferentes antagonistas del calcio. La caída brusca de las resistencias periféricas y de la presión arterial, provocada por las dihidropiridinas de acción rápida, no pasa inadvertida para el cerebro, cuyo centro vasomotor troncoencefálico activa la eferencia simpática y pone en marcha un doble mecanismo compensador: la vasoconstricción periférica y el incremento de la frecuencia y gasto cardíacos. De ambos es responsable la noradrenalina que se libera desde las terminaciones nerviosas simpáticas que inervan corazón y vasos, ayudada en casos extremos por la noradrenalina y la adrenalina procedentes de las células cromafines de la médula suprarrenal. Entran en juego así las catecolaminas circulantes, tan eficientes para controlar la homeostasia cardiovascular, pero tan agresivas para corazón y vasos cuando sus niveles circulantes se incrementan con demasiada frecuencia o durante demasiado tiempo.

Puesto que son vasodilatadores más potentes y poseen menos acciones cardíacas, las dihidropiridinas activan más el reflejo vasorregulador que las benzotiazepinas y bencilalquilaminas. Por ello, el nifedipino produce una discreta taquicardia y un modesto incremento de la contractilidad miocárdica; si a ello se une la disminución de la poscarga, se comprende el incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno que se produce. Esta activación simpática refleja será tanto más acusada cuanto más bruscas sean las oscilaciones de la presión arterial que, lógicamente, dependerán de la velocidad de instauración y recuperación del bloqueo de los canales de Ca^{2+}. En este sentido, existen profundas diferencias incluso entre antagonistas del calcio del mismo grupo químico.

Consideremos dos ejemplos extremos, el nifedipino de liberación inmediata y el amlodipino. Ambos son derivados de 1,4-dihidropiridinas, pero mientras el nifedipino de liberación inmediata posee una semivida plasmática de 2,5 horas tras su administración oral, la de amlodipino es de 35 a 50 horas (v. 4). Por ello, sus niveles plasmáticos y sus efectos hemodinámicos se incrementan a lo largo de los primeros 7-10 días de terapia. Al igual que el nifedipino, el amlodipino produce vasodilatación arterial periférica y coronaria, pero ocasiona menos taquicardia refleja, posiblemente porque su lenta absorción oral y su prolongada semivida evitan grandes picos y valles en los niveles plasmáticos del fármaco a lo largo de las 24 horas del día. Se ha sugerido que algunos antagonistas del calcio bloquearían el ionóforo del receptor nicotínico, limitando así la liberación adrenomedular de catecolaminas en situaciones de estrés. Esta idea se ha reforzado recientemente con estudios preclínicos que demuestran una disminución de la liberación de catecolaminas por bloqueo del canal receptor nicotínico por el diltiazem, así como por estudios clínicos que demuestran una caída de los niveles circulantes de catecolaminas en pacientes tratados con diltiazem y amlodipino.

3.3. *Efectos directos sobre el corazón*

El ciclo cardíaco está controlado por oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre, que se incrementa durante la sístole y disminuye durante la diástole. El incremento de Ca^{2+} citosólico se debe a la apertura de un canal de calcio del subtipo L. El Ca^{2+} extracelular, que penetra en el miocito por este canal, produce la rápida liberación de más Ca^{2+}, almacenado en el retículo sarcoplásmico, generando así una señal que pone en marcha la maquinaria contráctil (fig. 37-2). Además, el Ca^{2+} que entra por canales L es fundamental también para la génesis del potencial de acción en el nodo sinusal y para regular la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular. Como en los vasos, todos los antagonistas del calcio reconocen los canales L del corazón y, en consecuencia, los bloquean, pero no todos lo hacen con la misma afinidad y de la misma manera, y existen notables diferencias entre ellos.

Los antagonistas del calcio poseen efectos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos. Estos efectos se ejercen de modo directo sobre el corazón y se contrarrestan, en parte, por la activación simpática refleja, vía catecolaminas. Sin embargo, los efectos cardíacos son distintos para cada fármaco. A dosis clínicas, el nifedipino no afecta la conducción auriculoventricular ni el nodo sinusal. Sin embargo, el verapamilo y el diltiazem aminoran la velocidad de disparo del marcapasos y enlentecen la conducción auriculoventricular, dos propiedades que constituyen la base de su indicación en el tratamiento de arritmias supraventriculares. Las diferencias entre dihidropiridinas, bencilalquilaminas y benzotiazepinas se deben, probablemente, al distinto grado de dependencia de uso de cada uno de estos subgrupos de antagonistas del

calcio, explicado anteriormente (v. 2.3). El nifedipino no muestra esta dependencia de uso pero el verapamilo, y en menor proporción también el diltiazem, incrementan su capacidad de bloqueo del canal L conforme aumenta la frecuencia cardíaca.

El hecho de que los antagonistas del calcio de los tres subgrupos bloqueen ambos canales de Ca^{2+} de tipo L, los cardíacos y los vasculares, merece una última consideración. Si bien es verdad que afectan corazón y vasos, también es cierto que las dihidropiridinas son más vasodilatadoras y las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas más cardiodepresoras. Por ejemplo, la administración intravenosa de verapamilo disminuye la presión arterial sin que se produzca taquicardia refleja, que se neutraliza por el efecto cronotrópico negativo directo que el fármaco posee sobre el corazón. Es decir, el verapamilo afecta por igual vasos y corazón. Su efecto inotrópico negativo se contrarresta parcialmente por la disminución de la poscarga (debida a la caída de las resistencias vasculares periféricas) y por el incremento del tono adrenérgico. Por ello, en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, el trabajo cardíaco no se afecta y el rendimiento del corazón incluso puede incrementarse, sobre todo si existe una situación isquémica que lo deteriore. Sin embargo, el verapamilo intravenoso puede disminuir marcadamente la contractilidad y función ventricular izquierda. Como en el caso de la vía intravenosa, la administración oral de verapamilo reduce las resistencias vasculares periféricas; pero al contrario de la vía intravenosa, el verapamilo oral no modifica la frecuencia cardíaca. Su efecto antianginoso se explica por la reducción de la demanda de oxígeno por el corazón.

Por vía intravenosa, el diltiazem produce una marcada reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial, que ocasiona un incremento reflejo de la frecuencia y gasto cardíacos. Seguidamente, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de los niveles iniciales debido a los efectos directos cronotrópico-negativos del fármaco. Asimismo, la administración oral del diltiazem produce una caída prolongada de ambas, la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. El efecto inotrópico negativo del diltiazem es más modesto que el del verapamilo.

3.4. Selectividad tisular

Al contrario de las bencilalquilaminas y de las benzotiazepinas, las dihidropiridinas poseen una marcada selectividad por los vasos, en comparación con el corazón. El menos vasoselectivo nifedipino produce marcada vasodilatación a dosis que apenas afectan el corazón; de ahí la taquicardia refleja secundaria a la administración de nifedipino de liberación inmediata. Disponemos hoy en la clínica de otras dihidropiridinas de segunda y tercera generación con pocos (nitrendipino, nicardipino y amlodipino) o nulos (isradipino, nisoldipino y felodipino) efectos directos sobre el corazón. La selectividad por los vasos de algunas de estas dihidropiridinas es hasta mil veces mayor que por el corazón (tabla 37-2) y, curiosamente, producen menor taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación.

Los efectos vasodilatadores de los antagonistas del calcio difieren notablemente según el lecho vascular que se considere. La vasodilatación es especialmente acusada en las arterias coronarias, en músculo esquelético y menos a nivel de vasos renales, gastrointestinales y cerebrales. Dilatan tanto las grandes ramas como los pequeños vasos de resistencia coronaria. Estos efectos están muy bien documentados tanto en pacientes como en animales y son muy relevantes para el tratamiento de la angina. En lo que concierne a la circulación cerebral se ha demostrado que el nimodipino, a pesar de la existencia de potentes sistemas autorreguladores, incrementa el flujo cerebral al tiempo que disminuye la presión arterial sistémica. Aunque esta selectividad cerebral de nimodipino ha sido puesta en duda por algunos autores, que sugieren efectos hemodinámicos similares para todos los derivados de dihidropiridinas, el hecho es que el nimodipino puede disminuir las secuelas neurológicas secundarias a un ictus hemorrágico. Este efecto se atribuye a una disminución del espasmo de los vasos cerebrales, responsable de dicho episodio (v. cap. 34).

4. Características farmacocinéticas

La tabla 37-3 resume las constantes cinéticas de los distintos antagonistas del calcio. Dadas las implicaciones de estas constantes en sus efectos clínicos, se hace preciso ponderar la influencia de la cinética sobre los cambios hemodinámicos que estos fármacos producen.

Tabla 37-3. Parámetros farmacocinéticos más importantes de algunos antagonistas del calcio

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Semivida de eliminación (h)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Intervalo normal de dosificación (h)
Nifedipino	50	96	0,78	1,8	7,0	0	8
Verapamilo	oral: 22 sublingual: 35	90	5	4,0	15[a, b]	< 3	8
Diltiazem	44	78	3,1	3,7	12	< 4	6-8
Amlodipino	74	93	16	39	5,9	10	24
Felodipino	15	99,6	10[b]	14[a]	12	< 1	24
Nicardipino	18	98-99,5	1,1	1,3	10,4	< 1	8
Nimodipino	10	98	1,7	1,1	19	< 1	4-8
Nitrendipino	11	98	3,8	4	21	< 1	12-24

[a] Se modifica con la edad (niños y ancianos).
[b] Se modifica en hepatopatías.
Adaptado de INTERCON 96.

El fármaco dihidropiridínico nifedipino se absorbe por vía oral con gran rapidez, alcanza su $C_{máx}$ en 20-45 min y presenta una semivida de eliminación de 3 horas. Por vía sublingual, la absorción es aún más rápida. Sufre un extenso efecto de primer paso hepático. El efecto hipotensor comienza a los 20 min (5 min por vía sublingual) y perdura 4-6 horas, lo que obliga a administrarlo 3-4 veces al día. La caída excesivamente brusca de la presión que puede reducir la perfusión coronaria, las rápidas y frecuentes oscilaciones que desencadenan efectos reflejos contraproducentes, especialmente en hipertensos con isquemia coronaria, y la frecuencia de tomas al día que hacen difícil el cumplimiento terapéutico promovieron el desarrollo de formas galénicas de nifedipino más favorables y la síntesis de nuevas dihidropiridinas con cinética más controlable. El nifedipino de liberación prolongada provoca picos plasmáticos posdosis menos pronunciados, pero las oscilaciones son demasiado grandes y, aunque la semivida de eliminación es más prolongada, hay que administrarlo 2-3 veces al día. El preparado galénico OROS *(oral release osmotic system)* es una cápsula oral de nifedipino que proporciona niveles plasmáticos constantes durante 24 horas; así, 20 mg de nifedipino de liberación prolongada produce picos de hasta 200 μg/l y valles de 25 μg/l, mientras que 60 mg de la fórmula OROS producen niveles mantenidos de 30-40 μg/l durante las 24 horas (fig. 37-3). Se dispone ya en España de esta fórmula.

Las nuevas dihidropiridinas de segunda generación (isradipino, felodipino, amlodipino, nisoldipino y nitrendipino) muestran mejor perfil farmacocinético. El amlodipino se absorbe lentamente por vía oral, alcanzando picos plasmáticos a las 6-12 horas. Su semivida es, con diferencia, la más prolongada de las dihidropiridinas: 35-48 horas. La disminución de su aclaramiento en el anciano requiere una reducción de la dosis. Se une al mismo sitio que el nifedipino en el canal de Ca^{2+} de tipo L, pero su cinética de asociación y disociación son mucho más lentas. Todo ello contribuye a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo.

La idea original que motivó el desarrollo del felodipino fue incrementar su selectividad vascular con respecto al nimodipino. Tanto él como el isradipino, el nisoldipino y el nitrendipino poseen semividas de eliminación intermedias, mientras que el nicardipino y el nimodipino presentan una acción más breve.

El verapamilo por vía oral se absorbe casi por completo, pero sufre un extenso primer paso en hígado, con lo que su biodisponibilidad es del 10-20 %. Su metabolito activo, el norverapamilo, se forma en el hígado con rapidez y, al igual que el verapamilo, se elimina por riñón en el 75 %. La semivida del verapamilo es de 3-7 horas, pero aumenta significativamente durante su administración crónica. Su amplia variabilidad farmacocinética obliga a un ajuste de dosis de manera individualizada en cada paciente hipertenso. Los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren dosis menores. Existen fórmulas galénicas de liberación lenta que permiten administrar 240-360 mg una sola vez al día.

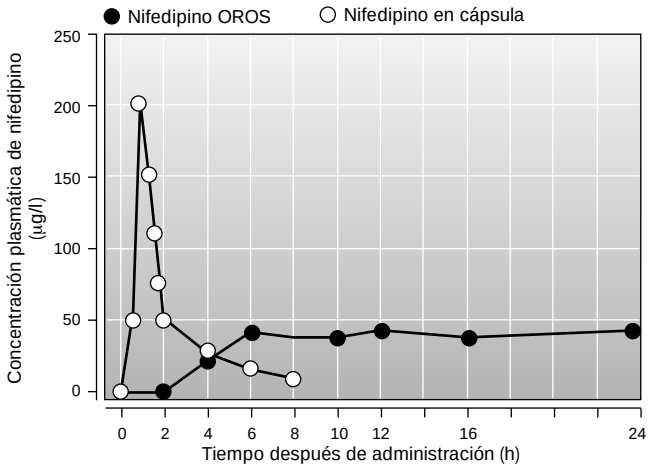


Fig. 37-3. Evolución de los niveles plasmáticos de nifedipino tras su administración en forma de una tableta de liberación lenta o de una cápsula de tipo OROS *(oral release osmotic system)*. (Adaptado de Brogden y McTavish, 1995.)

El diltiazem se absorbe por vía oral en más del 90 %, pero su primer paso hepático reduce la biodisponibilidad al 45 %. La acción hipotensora comienza a los 15-30 min y alcanza su acmé a las 1-2 horas. Su semivida de eliminación es de 4-7 horas, debiendo ser administrado cada 6-8 horas para obtener un efecto hipotensor estable. Se excreta por el riñón en una proporción sustancialmente más baja que el nifedipino y verapamilo (35 %); el resto se elimina por vía digestiva. La preparación galénica de liberación lenta permite una dosificación de 2 veces al día.

5. Reacciones adversas

La tabla 37-4 resume la incidencia de efectos adversos de los antagonistas del calcio, que varía considerablemente según el tipo de fármaco. Así, el nifedipino de liberación rápida produce efectos típicos de una vasodilatación pronunciada en el 10 % de los pacientes (cefalea, rubor facial, mareos o edema periférico). Estos efectos son considerablemente menores con las formulaciones de nifedipino de liberación lenta y con las dihidropiridinas de segunda generación, con una vida media más prolongada y niveles plasmáticos más estables.

Al inhibir el esfínter esofágico, los antagonistas del calcio, sin distinción de clase, pueden ocasionar reflujo gastroesofágico. Por inhibir la fibra lisa intestinal (cuya motilidad está asociada a la activación de canales L), los antagonistas del calcio producen estreñimiento, particularmente el verapamilo (30 % de los pacientes tratados). El nifedipino de liberación rápida puede ocasionar taquicardia refleja, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno, lo que puede precipitar un cuadro de angina en pacientes con riesgo coronario. El verapamilo y el diltiazem pueden producir

Tabla 37-4. Incidencia de los efectos adversos más destacados de algunos antagonistas del calcio (%)

	Enrojecimiento facial	Cefaleas	Taquicardia	Malestar y mareos	Estreñimiento	Edema maleolar	Provocación de angina
Nifedipino (liberación rápida)	6-25	7-34	Bajo-25	3-12	0	1-8	Bajo-14
Nifedipino (liberación lenta)	0	16[a]	0	4	3	10-30	0
Verapamilo	6-7	6	0	7	34	6	0
Diltiazem	0-3	4-9	0	6-7	4	6-10	0
Amlodipino	2	< Placebo	0	5	0	10	0
Felodipino (liberación lenta)	4-8	11-19[b]	1-2	6	0	14-36	0

[a] 10 % con placebo.
[b] 12 % con placebo.
Adaptado de Opie et al, 1995.

bradicardia (acción directa sobre el nodo sinusal); su asociación con β-bloqueantes puede provocar hasta un paro del nodo sinusal.

6. Interacciones farmacológicas

El verapamilo incrementa el 35-70 % los niveles de digoxina; en consecuencia, la dosis del digitálico debe reducirse al 50 % en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal que toman verapamilo, o bien sustituirlo por otros antagonistas del calcio. El verapamilo reduce el efecto de primer paso hepático de propranolol y metoprolol, y compite con ellos por su unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus niveles plasmáticos. Algo parecido ocurre con el diltiazem y el propranolol. Asimismo, el nifedipino incrementa los niveles circulantes de quinidina y fenitoína, y el verapamilo los de teofilina y carmabazepina.

Los antagonistas del calcio más cardiodepresores (verapamilo y diltiazem) potencian el efecto inotrópico negativo de β-bloqueantes, disopiramida y quinidina, así como la depresión de la conducción AV producida por β-bloqueantes y digitálicos. La asociación de β-bloqueantes cardiodepresores con antagonistas del calcio no es aconsejable, pues se incrementa el riesgo de disminución de la contractilidad miocárdica, de bradicardia, de bloqueos AV, de hipotensión, de disnea y de insuficiencia cardíaca. Esto es especialmente cierto en pacientes con una fracción de eyección inferior al 40 %. Las dihidropiridinas más vasoselectivas de tipo nisoldipino no presentarían, en principio, estos inconvenientes.

7. Aplicaciones terapéuticas

Tomando como base su acción hipotensora, la dosificación de los antagonistas del calcio ha de ser ajustada a la respuesta de cada paciente. Respecto al nifedipino de liberación inmediata se emplea la dosis de 20 mg cada 6 horas; en liberación retardada, 20 mg cada 8 horas; en fórmula OROS, 60 mg una vez al día. El amlodipino, el nisoldipino y el nitrendipino se administran para la hipertensión leve moderada en monoterapia inicial a la dosis de 2,5-5 mg una vez al día (eficacia del 56 %); 5-10 mg/día incrementan su eficacia al 73 %, consiguiéndose el control adecuado a lo largo de las 24 horas. El felodipino y el isradipino se administran a la dosis de 2,5-5 mg 2 veces al día. El verapamilo de liberación rápida se administra a la dosis de 80-120 mg 3 veces al día; la fórmula galénica de liberación retardada se emplea a la dosis de 240-360 mg 1 vez al día.

Dada la ubicuidad del calcio como mensajero intracelular, los antagonistas del calcio gozan de indicaciones terapéuticas crecientes:

a) Angina de pecho. Sus efectos antianginosos se deben a la vasodilatación coronaria y prevención de la vasoconstricción coronaria secundaria al ejercicio y a la reducción de la poscarga por disminución de la presión arterial. Además, en el caso del verapamilo y el diltiazem, pero no en el de las dihidropiridinas, se produce un enlentecimiento de la frecuencia sinusal, una disminución de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y un efecto inotrópico negativo, con la consiguiente disminución de la demanda miocárdica de oxígeno. El espasmo coronario es una importante causa de la angina en respuesta al frío o a la hiperventilación, así como en la angina variante de Prinzmetal. Los antagonistas del calcio previenen dicho espasmo en estas situaciones (v. cap. 40).

b) Hipertensión arterial. Se debe a su efecto vasodilatador y a un ligero diurético y natriurético, más marcado en el caso del isradipino. El verapamilo y el diltiazem son menos vasodilatadores que las dihidropiridinas, pero son antihipertensores igualmente eficaces (v. cap. 39).

Un hecho adicional que reviste interés es la reducción de la masa ventricular izquierda cuando se administran a hipertensos durante un tiempo prolongado; este efecto es mayor para el verapamilo que para el diltiazem y las dihidropiridinas. En ancianos, cuya hipertensión es más sensible a los antagonistas del calcio, también se ha demostrado que el verapamilo reduce la hipertrofia ventricular izquierda, con la consiguiente mejoría del llenado diastólico del ventrículo izquierdo. La re-

ducción de la masa ventricular izquierda es un signo pronóstico favorable, pues disminuye el riesgo de arritmias y accidentes isquémicos.

c) Otra enfermedad vascular. La acción vasodilatadora resulta útil para prevenir el espasmo en ciertas vasculopatías periféricas (p. ej., enfermedad de Raynaud y tromboangitis obliterante, v. cap. 41) y en el espasmo reflejo tras hemorragia subaracnoidea (particularmente el nimodipino, v. cap. 34). La hiporreactividad vascular que producen es también utilizable en el tratamiento de las migrañas, con carácter preventivo (v. cap. 19).

d) Cardioprotección. La cardioprotección que ofrecen los antagonistas del calcio abarca los siguientes efectos: *a)* mejora del flujo coronario; *b)* reducción de la poscarga; *c)* supresión de arritmias ventriculares; *d)* disminución de la muerte celular, por prevenir la sobrecarga de calcio que acontece durante episodios de isquemia miocárdica; *e)* disminución de la agregación plaquetaria; *f)* efectos antiateromatosos, y *g)* reducción de la hipertrofia ventricular izquierda e incremento del llenado ventricular.

Los estudios de laboratorio han demostrado que todos los antagonistas del calcio protegen por igual el miocardio isquémico. Sin embargo, existen importantes diferencias a la hora de valorar su potencial clínico para la prevención secundaria del infarto de miocardio, según se desprende de estudios de metaanálisis. El tratamiento con nifedipino no produjo efecto o incrementó la mortalidad (riesgo relativo mayor de 1). El diltiazem no fue eficaz cuando los pacientes se analizaron globalmente; sólo en el subgrupo de pacientes con infartos no Q se mostró eficaz. El verapamilo disminuye la incidencia de reinfartos; este efecto fue particularmente relevante en pacientes con buena función ventricular izquierda. Resulta interesante la comparación de los efectos de β-bloqueantes y verapamilo sobre la supervivencia postinfarto, ya que hasta ahora sólo se habían aceptado los β-bloqueantes para la prevención secundaria del infarto de miocardio. La figura 37-4 muestra que el riesgo relativo en 23 ensayos con β-bloqueantes (0,8) fue muy similar al de verapamilo (disminución del 20 % del riesgo relativo de mortalidad). Recientemente, algunos estudios de casos y controles, de cohortes y de metaanálisis han reavivado la polémica en torno a si los antagonistas del calcio son cardioprotectores o no, y si aumentan la supervivencia en pacientes hipertensos tratados con antagonistas del calcio o no. Las dudas se centran en el nifedipino de liberación rápida y corta duración de acción, seguramente debido a la brusca vasodilatación y a la respuesta neurohumoral refleja que provoca. Como ya se ha comentado, los antagonistas del calcio son muy diferentes unos de otros. Con amlodipino, e incluso con nifedipino OROS, esta reacción humoral no tiene lugar, ni tampoco acontece con verapamilo y diltiazem. Cuando se conozcan los resultados de varios ensayos clínicos en curso, quizá podamos resolver las dudas sobre los efectos de las nuevas dihidropiridinas y de otros antihipertensores sobre la supervivencia en la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial a largo plazo. En cualquier caso, esta controversia está cambiando los hábitos de prescripción en la profilaxis secundaria del infarto de miocardio; en los últimos años se aprecia una disminución gradual de la prescripción de antagonistas del calcio en favor de los β-bloqueantes (v. también caps. 36 y 40).

e) Arritmias cardíacas. Los efectos antiarrítmicos de verapamilo y diltiazem en la taquicardia supraventricular se explican por la inhibición del nodo AV. El nifedipino y las otras dihidropiridinas no son eficaces (v. cap. 38). Otras indicaciones cardiovasculares son la miocardiopatía hipertrófica, ciertos casos de hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Raynaud, vasospasmo cerebral secundario a una hemorragia subaracnoidea, ictus agudo isquémico, profilaxis y tratamiento de la migraña, y nefroprotección. La insuficiencia cardíaca con fondo hipertensivo e isquémico coronario podría ser otra indicación de los antagonistas del calcio. Naturalmente, los más cardiodepresores (nifedipino, verapamilo y diltiazem) están contraindicados. Los más vasodilatadores selectivos (nisoldipino, isradipino y felodipino) podrían ser más seguros. Se están realizando ensayos clínicos para confirmar o descartar esta interesante indicación.

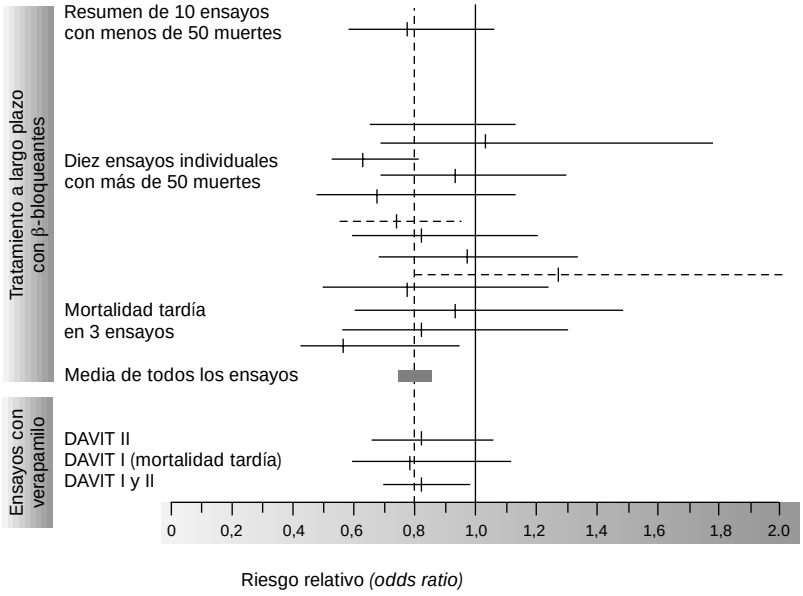


Fig. 37-4. Datos de mortalidad postinfarto de miocardio extraídos de estudios realizados con β-bloqueantes y verapamilo. Los datos se expresan como riesgo relativo *(odds ratio).* (Adaptado de Hansen, 1992.)

f) Protección renal. Poseen un efecto protector de la función renal, por lo que están encontrando indicaciones en nefropatías y en la insuficiencia renal secundaria al uso de radiocontrastes, ciclosporina y aminoglucósidos, así como en la del trasplante renal.

g) Otras indicaciones. Puesto que el Ca^{2+} es responsable del acoplamiento excitación-contracción en todos los músculos del organismo y los antagonistas del calcio bloquean también los canales de tipo L y la entrada de calcio en el músculo liso de otros órganos, pueden ser útiles, aunque sus resultados son muy variables y a veces escasos, en espasmos de los tractos digestivo, biliar, uterino, bronquial y uretral. Se pueden utilizar en la acalasia y en espasmos esofágicos (v. cap. 44), que cursan con disfagia y dolor retrosternal; en la incontinencia urinaria y enuresis nocturna; en la vejiga irritable y adenoma de próstata, que cursan con hiperreactividad del detrusor. También pueden ser útiles para prevenir el parto prematuro o tratar la dismenorrea.

8. Promotores del calcio

Existe un derivado del nifedipino, conocido con las siglas BayK8644, que retrasa el cierre de los canales de Ca^{2+} del subtipo L, en vez de acelerarlo, como hacían todas las dihidropiridinas conocidas hasta entonces. En consecuencia, el BayK8644 abrió la puerta a un nuevo grupo de fármacos que, por incrementar la entrada de Ca^{2+} en células excitables (promotores del calcio), producían un potente efecto inotrópico positivo y una poderosa vasoconstricción. Se ha demostrado que el BayK8644 posee también efectos en células no cardiovasculares dotadas de canales L y favorece el acoplamiento excitación-secreción, promoviendo la liberación de catecolaminas. *A priori*, un promotor del calcio podría tener indicaciones en la insuficiencia cardíaca (efecto inotrópico positivo) y en cuadros graves de hipotensión, shock o migraña (efecto vasoconstrictor). Sin embargo, el riesgo de precipitar un cuadro de isquemia miocárdica por producir vasoconstricción coronaria frenó el desarrollo clínico del BayK8644. Más recientemente, han surgido otros promotores del calcio con escasos efectos vasoconstrictores coronarios, que producen, sin embargo, vasoconstricción periférica y un efecto inotrópico positivo más moderado; uno de ellos, el PCA50941, está en estudio preclínico en cuadros experimentales de shock y otro, el BayK5959, se encuentra en fase II de ensayos clínicos en la insuficiencia cardíaca.

9. Canales de calcio de tipo no L

Como ya se ha indicado (v. 1), los canales de Ca^{2+} que expresan diversas células excitables son de varios subtipos, siendo los L la diana de los antagonistas del calcio clínicamente útiles analizados en este capítulo. Pero los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en diversas neuronas centrales y periféricas, modulando, entre otras funciones, la liberación de diversos neurotransmisores excitadores e inhibidores. En la tabla 37-1 se indican algunas sustancias bloqueantes de dichos canales, pero todas ellas son de carácter peptídico. Está siendo ensayado el SNX111, análogo semisintético de ω-CTx-MVIIA. Pero existe gran interés por encontrar moléculas no peptídicas por su más fácil manejo. Si estas moléculas son capaces de limitar o favorecer la liberación de uno u otro neurotransmisor (p. ej., glutamato, noradrenalina, serotonina, sustancia P, opioides endógenos, acetilcolina y GABA) en determinadas áreas cerebrales o de la médula espinal, podrían mejorar una determinada función o ejercer un efecto neuroprotector. Algunas de las enfermedades diana de estos fármacos potenciales serían el ictus, Parkinson, Alzheimer, epilepsias, demencias, depresión o ansiedad y dolor crónico.

Además, tampoco poseen ninguna farmacología definida los canales T, que regulan la frecuencia de descarga de potenciales de acción en neuronas, corazón y quizá también en los pequeños vasos. Los fármacos bloqueantes T podrían tener funciones de normalización de ritmos neuronales o cardíacos alterados.

BIBLIOGRAFÍA

Agusti A., Arnau JM, Laporte JR. Clinical trials versus clinical practice in the secondary prevention of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 95-99.

Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: an overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993; 6: 140S-147S.

Brogden RN, McTavish D. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1995; 50: 495-512.

Burges RA. Review of the pharmacology of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(supl A): S1-S5.

Epstein M. Calcium antagonist and renal protection: current status and future perspectives. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1573-1584.

Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996; 9: 110-121.

Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983; 52(supl I): 3-16.

Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1236-1331.

Gandia L, Casado LF, Lopez MG, García AG. Separation of two pathways for calcium entry into chromaffin cells. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1073-1078.

Gandía L, Villarroya M, Sala F et al. Inhibition of nicotinic receptor-mediated responses in bovine chromaffin cells by diltiazem. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1301-1307.

García AG, Sala F, Reig JA et al. Dihydropyridine BayK8644 activates chromaffin cell calcium channels. *Nature* 1984; 309: 69-71.

García AG, Albillos A, Gandía L, Lopez MG, Michelena P, Montiel C. ω-Toxins, calcium channels and neurosecretion. En: Lazarovici P, Gutman Y, eds. *Cellular and molecular mechanisms of toxin action*. Harwood Academic, 1997.

Hansen JF. Secondary prevention with calcium antagonists after acute myocardial infarction. *Drugs* 1992; 44(supl 1): 33-43.

INTERCON 96. *Parámetros farmacocinéticos.* Madrid: EDIMSA, 1996.

Leenen FHH, Furney A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996; 78: 203-207.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.

Messerli FH. «Cardioprotection». Not all calcium antagonists are created equal. *Am J Cardiol* 1990; 66: 855-856.

Messerli FH, McLoughlin M. Calcium channel antagonists: What do they offer? *Drug Ther Bull* 1993; April: 19-26.

Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Muiesan ML, Castellano M, Beschi M. Adrenergic activity and left ventricular function during treatment of essential hypertension with calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1986; 57: 44-49.

Neher E. Ion channels for communication between and within cells. *Science* 1991; 256: 498-502.

Olivera BM, Miljanich G, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the ω-conotoxins and ω-agatoxins. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 823-867.

Opie LH, Frishman WH, Thadani U. Calcium channel antagonists (Calcium entry blockers). En: Opie LK, ed. *Drugs for the Heart*, Londres: W.B. Saunders, 1995.

Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Haulik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191-1197.

Priego J, Gonzalez-Morales MA, Cillero FJ et al. PCA50941, a novel Ca^{2+} channel agonist. *Eur J Pharmacol* 1993; 243: 25-34.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.

R.A.M. Riesgo cardiovascular y uso de dihidropiridinas. Reacciones Adversas a Medicamentos; Madrid: Comunidad de Madrid-Universidad Autónoma de Madrid, 1996.

Schramm M, Thomas G, Towart R, Franckowiak G. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. *Nature* 1983; 303: 535-537.

Schulman SP, Weiss JL, Becker LC et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1350-1356.

Swanson DR, Barclay BL, Wong, PSL, Theeuwes F. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Med* 1987; 83(supl 6B): 3-9.

Zuanetti G, Latini R, Avanzini F et al. Trends and determinants of calcium antagonist usage after acute myocardial infarction (The GISSI experience). *Am J Cardiol* 1996; 78: 153-157.

Zwieten PA van. Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues. *Am Heart J* 1993; 125: 566-571.

38

Fármacos antiarrítmicos

J. Tamargo y *C. Valenzuela*

Los fármacos antiarrítmicos forman un grupo muy heterogéneo de sustancias que se caracterizan por suprimir o prevenir las alteraciones del ritmo cardíaco a concentraciones a las que no ejercen efectos adversos sobre el latido sinusal normalmente propagado. En la actualidad, continúan siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias, aunque diversas estrategias eléctricas (desfibriladores, marcapasos y técnicas de ablación) y quirúrgicas pueden reemplazarlos en determinados grupos de pacientes. Las alteraciones del ritmo cardíaco son el resultado de anomalías en: *a)* la génesis del impulso cardíaco (*alteraciones del automatismo*), y *b)* la secuencia de activación del miocardio (*alteraciones de la conducción o reentrada)*. Estas anomalías del automatismo o de la conducción del impulso cardíaco pueden ser desencadenadas bien por cambios en los mecanismos iónicos responsables de la génesis o el mantenimiento de los potenciales de acción cardíacos; bien por alteraciones de tipo anatómico-funcional (p. ej., cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular o fibrosis). En este capítulo se explicarán los conceptos básicos de la electrofisiología cardíaca del miocardio sano y enfermo, los mecanismos desencadenantes de las arritmias cardíacas y, por último, la farmacología de los agentes antiarrítmicos utilizados actualmente en la prevención y supresión de las arritmias cardíacas.

I. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA NORMAL Y PATOLÓGICA

En condiciones fisiológicas, el impulso cardíaco nace en el nodo sinoauricular (SA) que genera 60-90 potenciales de acción por minuto. Desde allí, el impulso se propaga a las aurículas, atraviesa el nodo auriculoventricular (AV) y, mediante el sistema especializado de conducción de His-Purkinje, invade ambos ventrículos que responden a la onda de propagación contrayéndose de forma sincrónica. La conducción del impulso por el nodo AV es un proceso lento que permite que la contracción auricular participe en el proceso de llenado ventricular antes que los ventrículos se contraigan. El potencial de reposo de las células musculares auriculares y ventriculares, y las del sistema de His-Purkinje oscila entre –80 y –90 mV y entre –55 y –45 mV en las células de los nodos SA y AV. Cuando la célula cardíaca se despolariza hasta un determinado nivel, denominado *potencial umbral*, se produce una respuesta eléctrica a la que denominamos potencial de acción cardíaco. Atendiendo a la corriente responsable de su génesis, hablamos de potenciales de acción rápidos o Na^+-dependientes (la corriente que los desencadena es la corriente de entrada de Na^+, I_{Na}), y lentos o Ca^{2+}-dependientes (la corriente que los desencadena es la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L, I_{Ca}) (v. cap. 37). Las células musculares auriculares y ventriculares, así como las del sistema especializado de conducción de His-Purkinje generan potenciales de acción rápidos, mientras que las células de los nodos SA y AV generan potenciales de acción lentos.

1. Automatismo

Aunque todas las células cardíacas son excitables y responden a los estímulos eléctricos generando potenciales de acción y contrayéndose, algunas células además son capaces de autoexcitarse y generar de forma espontánea potenciales de acción, es decir, exhiben *actividad automática*. En condiciones fisiológicas presentan actividad automática las células de los nodos SA y AV, los tractos internodales auriculares y el sistema especializado de conducción de His-Purkinje, pero no las fibras musculares auriculares y ventriculares. Los potenciales de acción generados en estas estructuras presentan una fase 4 de lenta despolarización diastólica (fig. 38-1) que desplaza el nivel de potencial de membrana hacia el nivel de potencial umbral y cuando éste se alcanza, se genera un nuevo potencial de acción propagado. La frecuencia de disparo de una célula automática depende del potencial diastólico máximo, del nivel de potencial umbral y de la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica (fig. 38-1).

2. Potencial de reposo de la célula cardíaca

El potencial de reposo (E_m) de la célula cardíaca está determinado por la concentración de iones (Na^+, K^+ y Ca^{2+}) a uno y otro lado de la membrana, así como por su permeabilidad para cada ion. Los iones atraviesan la membrana de la célula cardíaca por *canales iónicos*, cuyo poro hidrófilo se abre y se cierra en respuesta a cambios en el potencial de membrana de la célula (v. cap. 3).

En condiciones normales, las células musculares cardíacas presentan un nivel de potencial de membrana de ~–85 mV, existiendo importantes diferencias de concentración de los distintos iones a ambos lados de la membrana. Este gradiente de concentraciones se mantiene gracias a la actividad de distintas ATPasas, fundamentalmente la ATPasa Na^+/K^+-

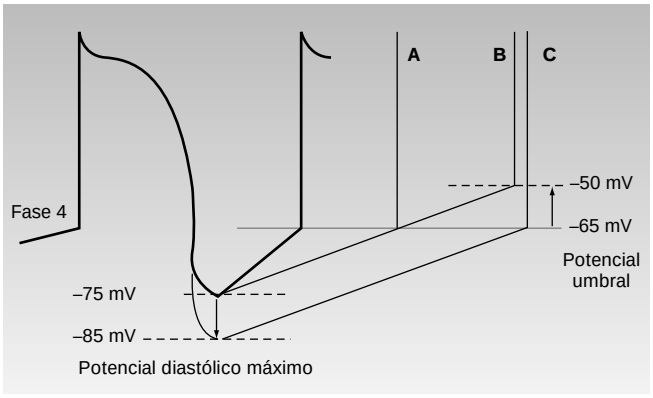


Fig 38-1. Representación esquemática de cómo los fármacos antiarrítmicos reducen el automatismo cardíaco: A) por reducir la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica; B) por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos, y C) por desplazar el potencial diastólico máximo hacia valores más negativos. Como consecuencia de cualquiera de estos tres efectos, el siguiente potencial de acción aparecerá más tarde.

dependiente (v. caps. 3 y 35) y el intercambiador Na^+-Ca^{2+} presentes en la membrana cardíaca (v. fig. 35-3). Los iones Na^+ tenderán a penetrar en el interior celular, mientras que los iones K^+ tenderán a salir al espacio extracelular a favor de sus respectivos gradientes de concentración. A niveles negativos de potencial de membrana (potencial normal de la célula cardíaca en reposo), los canales de Na^+ están cerrados y, por lo tanto, no permiten la entrada de iones Na^+ al interior celular. Por el contrario, existe un canal iónico de K^+ cuya activación genera una corriente de salida de potasio denominada I_{K1} que, a potenciales de membrana negativos, permanece en estado abierto y que, por lo tanto, es capaz de sacar iones K^+ al exterior celular. Para cada ion existe un nivel de potencial de membrana en que el flujo iónico generado en respuesta al gradiente eléctrico o de concentración es nulo. A este nivel de potencial de membrana se le denomina *potencial de inversión* o *potencial de equilibrio* (E_{ion}) y puede ser calculado utilizando la *ecuación de Nerst*:

$$E_{ion} = -61 \times \log \frac{C_o}{C_i}$$

donde C_o y C_i representan las concentraciones extracelulares e intracelulares del ion de que se trate. El potencial de equilibrio para el K^+, asumiendo una C_o de 4 mM y una C_i de 140 mM, es de –94 mV, valor muy cercano al potencial de reposo normal de una célula cardíaca sana. De hecho, los cambios que predice esta ecuación para el valor teórico del E_K producidos por cambios en la $[K^+]_o$ son muy similares a los que se producen en el valor del potencial de reposo de la membrana tras modificar la $[K^+]_o$, lo que indica que: *a)* la célula cardíaca en reposo es muy permeable al K^+ (debido a la actividad de la corriente I_{K1}) y *b)* la concentración extracelular de K^+ es el principal determinante del nivel de E_m de la célula cardíaca.

3. Potencial de acción cardíaco

3.1. Potenciales de acción rápidos o Na^+-dependientes

Cuando una célula cardíaca auricular, ventricular o del sistema de His-Purkinje se despolariza por encima del valor del potencial umbral, los canales de Na^+, que a niveles de E_m negativos permanecían en reposo, cambian su configuración hacia el estado abierto. Esto permite la entrada de iones Na^+ al interior celular y, por lo tanto, la despolarización del potencial de membrana hacia valores positivos (de +20 a +35 mV). Así pues, el proceso de activación de los canales de Na^+ genera una corriente rápida de entrada de Na^+ (I_{Na}), que da lugar a la *fase 0* de los potenciales de acción cardíacos Na^+-dependientes (fig. 38-2). De este modo, la magnitud de la I_{Na} determina la amplitud, la velocidad máxima de despolarización del potencial de acción y, por lo tanto, la velocidad de conducción intracardíaca. La abertura de los canales de Na^+ es un proceso muy rápido (~1 mseg) tras el cual el canal pasa al estado inactivo que, al igual que el estado de reposo, no permite la entrada de iones Na^+ a través de él. Sin embargo, una pequeña proporción de los canales de Na^+ continúa abriéndose durante cientos de milisegundos después de haber sido activados, generando una corriente neta de entrada de Na^+, que contribuirá al mantenimiento de la fase de meseta del potencial de acción cardíaco (fig. 38-2).

A continuación, tiene lugar la repolarización celular en la que se distinguen tres fases. La *fase 1*, de rápida repolarización, se debe a dos procesos independientes: *a)* la inactivación de los canales de Na^+ y *b)* la activación de una corriente transitoria de salida de K^+ (I_{TO}). La *fase 2* o fase de meseta es la más característica de los potenciales de acción cardíacos que, a diferencia de los generados en células nerviosas, dura unos 250 mseg. Esta fase es la resultante de un equilibrio muy fino entre: *a)* dos corrientes de entrada, de Na^+ (I_{Na}) y de Ca^{2+} (I_{Ca}) y *b)* dos corrientes de salida de K^+ (I_{Kr} e I_{Kur}) (fig. 38-2). Al final de la fase de meseta, los canales de Ca^{2+} se inactivan y la magnitud de las corrientes de salida de K^+ aumenta, lo que da lugar al comienzo de la *fase 3* del potencial de acción. Durante esta fase se produce una rápida y completa repolarización del potencial de membrana de la célula cardíaca gracias a la activación de diversas corrientes iónicas de salida de K^+ (I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur} e I_{K1}).

La *fase 4* del potencial de acción se inicia una vez que el potencial de reposo de la célula alcanza de nuevo un valor de ~ –85 mV y finaliza al comienzo del siguiente potencial de acción. En células musculares auriculares y ventriculares que no son automáticas, esta fase es isoeléc-

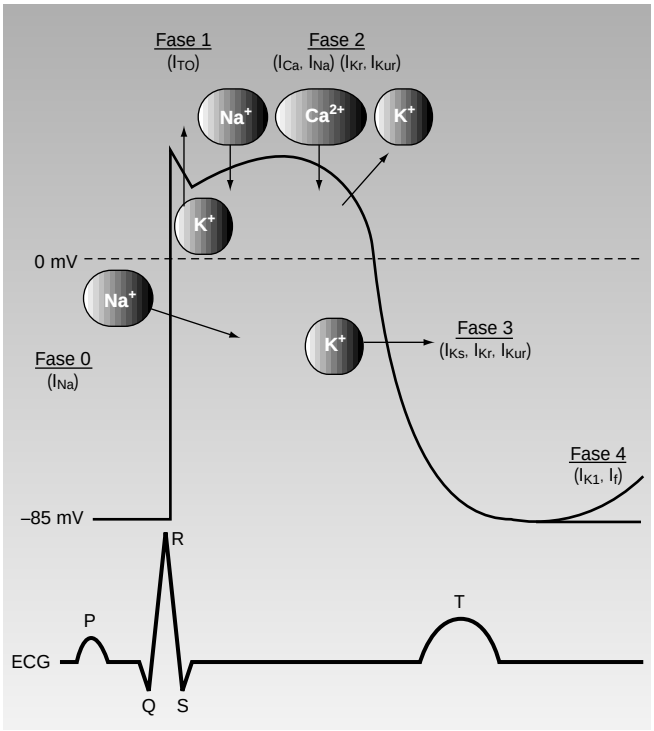


Fig. 38-2. Fases del potencial de acción cardíaco Na^+-dependiente y de las corrientes iónicas que lo generan. En la parte inferior de la figura se muestra un registro de un electrocardiograma (ECG) coincidiendo con las fases del potencial de acción.

trica y, por lo tanto, el potencial de membrana se mantiene constante durante el período comprendido entre el final de uno y el comienzo del siguiente potencial de acción. Durante esta fase se restituyen las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana gracias a la activación de la ATPasa-Na^+/K^+ (3 Na^+:2 K^+) y del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Sin embargo, las células de Purkinje presentan durante la fase 4 una lenta despolarización que desplaza progresivamente el potencial de membrana hacia el potencial umbral. Esta fase 4 de lenta despolarización diastólica, característica de todas las células automáticas, es consecuencia de una corriente neta de entrada de cargas positivas hacia el interior celular, aunque las corrientes iónicas implicadas no son del todo conocidas y varían según el tejido cardíaco de que se trate (v. más adelante) (figs. 38-1 y 38-2).

Las fases del potencial de acción cardíaco se corresponden con las fases del electrocardiograma (ECG) (fig. 38-2). Así, la fase 0 de despolarización del potencial de acción auricular se corresponde con la onda P y la del músculo ventricular con el complejo QRS. El intervalo PR refleja la velocidad de conducción por el nodo AV, el complejo QRS, la velocidad de conducción intraventricular y el intervalo QT, la duración de la repolarización ventricular, es decir, la duración del potencial de acción ventricular.

3.2. Potenciales de acción lentos o Ca^{2+}-dependientes

Las células de los nodos SA y AV presentan un potencial de reposo de aproximadamente –45 mV. A este nivel de potencial de membrana, la I_{Na} está totalmente inactivada y, por lo tanto, la fase 0 de los potenciales de acción generados en las células de estas estructuras se debe a la entrada de Ca^{2+} al interior celular a través de canales de Ca^{2+} de tipo L. La activación de la I_{Ca} es mucho más lenta que la activación de la I_{Na}, por lo que estos potenciales de acción presentan menor amplitud (70-80 mV) y se propagan muy lentamente (0,02-0,05 m/seg), lo que explica su denominación de potenciales de acción lentos. La fase 2 o de meseta es debida a un equilibrio entre la inactivación I_{Ca} y la activación de la I_{Kr}, y la fase 3 de rápida repolarización a la activación de la I_{Kr}. Los potenciales de acción generados en células de los nodos SA y AV presentan una fase 4 de lenta despolarización diastólica que es debida a múltiples mecanismos iónicos. De hecho, participan en este proceso dos corrientes de entrada (I_{Ca} y la corriente marcapasos I_f), una corriente de salida de K^+ (I_{Kr}) y la actividad electrogénica del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. El resultado final es un flujo de cargas positivas hacia el interior celular que despolariza de forma progresiva el potencial de membrana hasta que éste llega al potencial umbral y se genera un nuevo potencial de acción.

4. Propagación del impulso cardíaco

El impulso generado en el nodo SA se propaga de forma electrotónica a las células excitables auriculares vecinas, desplazando su nivel de potencial de membrana hasta el nivel de potencial umbral; cuando esto sucede, se genera un nuevo potencial de acción que a su vez despolarizará electrotónicamente las células vecinas hasta el nivel de potencial umbral produciendo así la génesis de un nuevo potencial de acción y así sucesivamente a través de todo el tejido cardíaco. La capacidad del potencial de acción propagado para desplazar el potencial de reposo de una célula adyacente hasta el potencial umbral y generar un nuevo potencial de acción se denomina *margen de seguridad*. Cuanto mayor sea la amplitud de la I_{Na} que genera el potencial de acción, mayor será la velocidad de conducción con que éste se conduce por el miocardio y, por lo tanto, también será mayor el margen de seguridad de propagación del impulso cardíaco. Por el contrario, el margen de seguridad de propagación del impulso será menor en todas aquellas situaciones en las que la I_{Na} está parcialmente inhibida, como sucede tras la administración de fármacos capaces de disminuir la amplitud de la I_{Na} o en células cuyo potencial de reposo está despolarizado parcialmente (p. ej., durante la isquemia). Asimismo, el margen de seguridad de propagación del impulso cardíaco en células que generan potenciales de acción lentos es bajo, ya que la velocidad de conducción de estos impulsos es mucho más lenta (0,05 m/seg) que la de conducción de impulsos cardíacos en tejidos que generan potenciales de acción rápidos (1-4 m/seg). Por esta razón, en tejidos como el nodo AV es frecuente la aparición de bloqueos de la conducción.

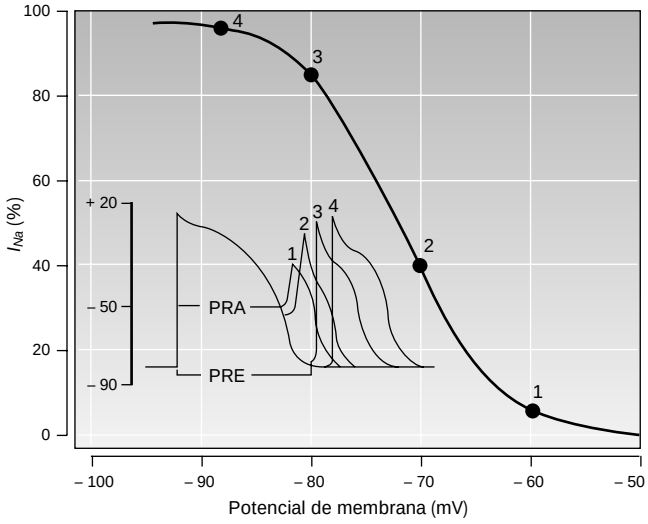


Fig. 38-3. Curva de inactivación de la I_{Na}. Al despolarizar el potencial de membrana, la I_{Na} disminuye de forma progresiva y a –50 mV se encuentra totalmente inactivada. El período refractario absoluto (PRA) indica el momento en que el potencial de membrana alcanza los –50 mV y los canales de Na^+ empiezan a reactivarse. A medida que la célula se repolariza, se generan potenciales locales que no se conducen (1 y 2). Cuando la repolarización alcanza el final de la fase 3, es posible generar potenciales de acción propagados (3), denominándose período refractario efectivo (PRE) al intervalo mínimo entre dos de estos potenciales. Cuando la célula se ha repolarizado por completo, la I_{Na} se ha reactivado en su totalidad y es posible generar un potencial de acción similar al control (4).

5. Refractariedad

Los canales de Na^+ permanecen en estado de reposo durante la diástole (fase 4), se abren durante la fase 0 del potencial de acción y a continuación pasan al estado inactivo (que no permite la entrada de Na^+) y permanecen en él hasta que la repolarización alcanza valores negativos a –50 mV. Dado que el estado inactivo no permite la entrada de Na^+, la aplicación de un estímulo durante las fases 1, 2 y comienzo de la fase 3 del potencial de acción cardíaco es incapaz de generar una respuesta propagada. A este período de tiempo, durante el cual la célula cardíaca es incapaz de generar un potencial de acción y permanece inexcitable, se le denomina *período refractario absoluto* (fig. 38-3). Conforme el potencial de membrana de la célula se repolariza entre –50 y –90 mV, cierta proporción de los canales de Na^+ pasan del estado inactivo al estado de reposo y, por lo tanto, la aplicación de un estímulo eléctrico es capaz de generar una respuesta propagada. La reactivación es un proceso rápido (25 mseg), lo que explica por qué, incluso antes que la célula se haya repolarizado por completo, la I_{Na} alcanza ya una amplitud suficiente como para generar una respuesta propagada. Esta respuesta tendrá menor amplitud y se conducirá tanto más lentamente cuanto menor sea el tiempo transcurrido entre la aplicación del estímulo y el comienzo de la fase 0 del potencial de acción previo, ya que la reactivación de los canales de Na^+ requiere: *a)* que el potencial de membrana se repolarice y *b)* un determinado tiempo para que el por-

centaje de canales de Na^+ disponibles para ser activados sea máximo (fig. 38-3). Existe, por lo tanto, un período de tiempo durante el cual la célula es excitable, pero aún no ha recuperado totalmente la excitabilidad. Al intervalo mínimo de tiempo entre dos potenciales de acción propagados se le denomina *período refractario efectivo* y, por lo general, se corresponde con el final de la fase 3 de repolarización (fig. 38-3).

En los nodos SA y AV, y debido a la lenta cinética de la I_{Ca}, el período refractario efectivo se prolonga más allá de la duración del potencial de acción (fenómeno de refractariedad posrepolarización).

6. Mecanismos de las arritmias cardíacas

6.1. Alteraciones del automatismo

Como ya se ha mencionado, el automatismo es la capacidad que tienen algunas células cardíacas para autoexcitarse y generar un potencial de acción de forma espontánea. Se distinguen tres tipos de automatismo cardíaco:

a) Automatismo normal. Aparece en cualquier célula que presente una fase 4 de lenta despolarización diastólica (células del nodo SA, alrededor de la válvula mitral, nodo AV y fibras del sistema especializado de conducción de His-Purkinje). Los factores fisiológicos o los fármacos capaces de aumentar la pendiente de la fase 4 (catecolaminas, digitálicos, isquemia e hipopotasemia), aumentan la frecuencia de disparo de estas células automáticas.

En condiciones fisiológicas, los impulsos que parten del nodo SA se transmiten al resto del miocardio y, por su mayor frecuencia de disparo, impiden que el resto de las células automáticas *(marcapasos subsidiarios)* dirijan el ritmo cardíaco. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, puede ponerse de manifiesto la actividad de los marcapasos subsidiarios. En estas condiciones, el ritmo cardíaco, que en condiciones fisiológicas está determinado por la frecuencia de disparo de las células del nodo SA, pasa a depender de la frecuencia de otro tipo de células automáticas. Esto sucede (fig. 38-1) cuando: *a)* disminuye la frecuencia de disparo del nodo SA (p. ej., bradicardia postinfarto) o se bloquean los impulsos que en él se generan (p. ej., bloqueo AV) y *b)* la frecuencia de disparo de un determinado marcapaso subsidiario supera la del nodo SA. Cualquier situación que aumente la pendiente de la fase 4 (hipopotasemia, estrés, digoxina, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa, metilxantinas, acidosis y distensión de la pared ventricular), despolarice el potencial de membrana (isquemia e hiperpotasemia) o disminuya el potencial umbral acelerará la frecuencia de disparo de una célula automática (fig. 38-1).

Por el contrario, aquellos fármacos o medidas que aplanan la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos y maniobras vagales) o que desplazan el potencial diastólico máximo hacia valores más negativos (maniobras vagales y adenosina) o el potencial umbral hacia valores menos negativos (antiarrítmicos de los grupos I y IV), o que prolongan la duración del potencial de acción cardíaco (antiarrítmicos del grupo III) disminuirán la frecuencia de disparo de las células automáticas. Puesto que la fase 0 de los potenciales de acción de las células de los nodos SA y AV es debida a la activación de la I_{Ca}, mientras que la de los potenciales de acción de las fibras del sistema de His-Purkinje se debe a la activación de la I_{Na}, los fármacos antiarrítmicos que inhiban de forma selectiva la I_{Na} sin afectar la I_{Ca} (fármacos antiarrítmicos del grupo I) producirán una disminución selectiva del automatismo que se inicie en células automáticas Na^+-dependientes. Por el contrario, los fármacos antiarrítmicos que inhiban de forma selectiva la I_{Ca} (fármacos antiarrítmicos del grupo IV) inhibirán de forma selectiva el automatismo que se inicie en los nodos SA y AV, pero no en el sistema de His-Purkinje.

b) Automatismo anormal. Aparece en cualquier célula cardíaca despolarizada por encima de –55 mV. A este nivel de potencial de membrana, la I_{Na} se encuentra inactivada, por lo que la fase 0 de estos potenciales de acción es debida a la activación de la I_{Ca}. Fármacos (digitálicos y altas concentraciones de catecolaminas) o procesos patológicos (miocardiopatías, fibrosis, hiperpotasemia e isquemia) que despolarizan el potencial de membrana facilitan la aparición espontánea de potenciales de acción (automatismo anormal) que se conducen lentamente (0,01-0,1 m/seg) facilitando la aparición de arritmias por reentrada (v. más adelante). El automatismo anormal puede suprimirse con bloqueantes de los canales de Ca^{2+} (antiarrítmicos del grupo IV) y β-bloqueantes (grupo II), mientras que los antiarrítmicos de los grupos I y III son menos efectivos.

c) Actividad desencadenada. Se asocia a la aparición de despolarizaciones que aparecen durante la fase 3 del potencial de acción, antes que la célula se repolarice (pospotenciales tempranos) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (pospotenciales tardíos). Estas despolarizaciones pueden alcanzar el potencial umbral generando uno o más potenciales de acción propagados (fig. 38-4). Los pospotenciales tempranos aparecen con bradicardia, hipopotasemia o cuando se prolonga la duración del potencial de acción (p. ej., tras la administración de antiarrítmicos de los grupos IA y III, y síndrome de QT largo congénito), siendo responsables de la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares denominadas *torsades de pointes*. Los pospotenciales tempranos son debidos a la activación de la I_{Ca} y se suprimen por antiarrítmicos de los grupos II y IV, o acortando la duración del potencial de acción (antiarrítmicos del grupo IB), o acelerando la frecuencia cardíaca (infusión IV de isoprenalina o colocación de un marcapasos), o administrando sales de Mg^{2+}. Los pospotenciales tardíos aparecen cuando aumenta la frecuencia cardíaca o la concentración de Ca^{2+} intracelular –$[Ca^{2+}]_i$ (p. ej., intoxicación digitálica, catecolaminas, hipercalcemia o isquemia cardíaca). Como ya se menciona en el capítulo 35, los pospotenciales tardíos podrían deberse a la activación de una

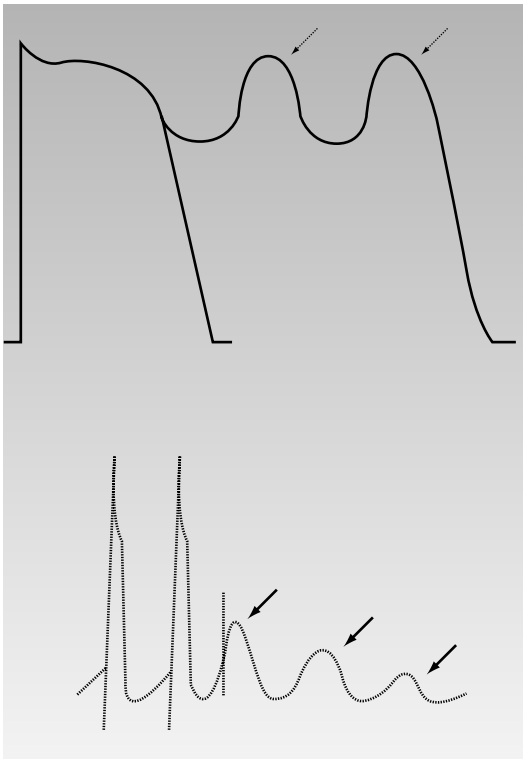


Fig. 38-4. La parte superior muestra un registro de pospotenciales tempranos y la parte inferior muestra un registro de pospotenciales tardíos. Las flechas indican los pospotenciales.

corriente transitoria de entrada posiblemente de Na (I_{TI}) o a la activación del intercambio electrogénico Na^+-Ca^{2+}. Estos pospotenciales se suprimen por antiarrítmicos del grupo I (desplazan el potencial umbral a valores menos negativos impidiendo que la despolarización alcance el potencial umbral) y IV (reducen la $[Ca^{2+}]_i$), y por maniobras vagales.

6.2. Alteraciones en la conducción (reentrada)

En condiciones normales, un impulso generado en el nodo SA estimula una sola vez el miocardio. Sin embargo, en circunstancias patológicas un impulso cardíaco puede reexcitar dos o más veces el miocardio; se habla entonces de reentrada del impulso cardíaco, que es el principal mecanismo responsable de la aparición de las taquiarritmias clínicas.

Para que pueda producirse la reentrada del impulso cardíaco, debe existir una zona de bloqueo unidireccional en algún punto del corazón que permita la propagación del impulso sólo en una dirección; además, la velocidad de conducción del impulso alrededor del circuito debe ser lo suficientemente lenta para permitir que cuando el impulso alcance el punto donde se inició la reentrada, éste haya recuperado su excitabilidad, pueda ser reexcitado y el impulso continúe recirculando (fig. 38-5). Por lo tanto, aquellos factores o fármacos que acortan la duración del período refractario (hipoxia, catecolaminas, y acetilcolina) o que facilitan la aparición de potenciales que se conducen muy lentamente (tejidos isquémicos parcialmente despolarizados que generan potenciales Ca^{2+}-dependientes) facilitarían la aparición de arritmias por reentrada.

Al tejido cardíaco excitable comprendido entre la cabeza del frente de la onda de activación y el final de éste se le denomina *segmento (gap) excitable*. Atendiendo a la naturaleza del segmento excitable, podemos hablar de reentrada con:

a) Segmento excitable largo (fig. 38-5 B). Esta situación aparece cuando la velocidad de conducción es muy lenta al menos en un área del circuito. En este caso, el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito de reentrada supera de forma significativa el período refractario más largo de éste. En estas circunstancias podemos suprimir la reentrada con antiarrítmicos que disminuyan la excitabilidad y la velocidad de conducción, de forma que el área de bloqueo unidireccional se convierta en bidireccional, impidiéndose así la recirculación del impulso cardíaco (fig. 38-5). Ello lo hacen los antiarrítmicos del

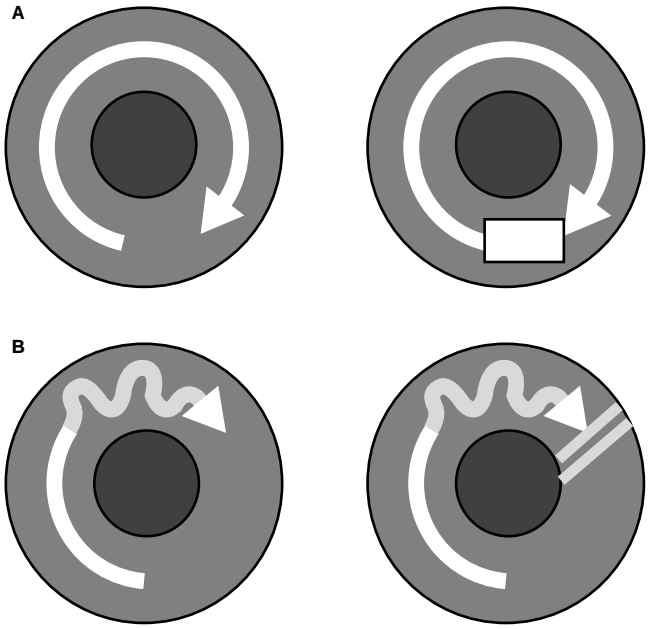


Fig. 38-5. Representación esquemática de la reentrada. La parte izquierda del panel A muestra un circuito de reentrada con un segmento excitable corto y la parte izquierda del panel B muestra un circuito de reentrada con un segmento excitable largo. Los esquemas de la derecha en ambos paneles indican la forma más apropiada de tratamiento: *a)* en el caso de reentrada con segmento excitable corto, el tratamiento más adecuado consistiría en prolongar el período refractario (fármacos antiarrítmicos del grupo III) (cuadro) y *b)* en el caso de reentrada con segmento excitable largo, aquél consistiría en disminuir aún más la velocidad de conducción (fármacos antiarrítmicos del grupo I). La flecha indica el frente de onda y el círculo central el obstáculo (anatómico o funcional) alrededor del cual recircula el impulso cardíaco.

grupo I en los tejidos que generan potenciales de acción Na^+-dependientes y los del grupo IV en los que generan potenciales Ca^{2+}-dependientes.

b) Un segmento excitable corto (fig. 38-5 A). En este caso existe sólo una mínima cantidad de tejido excitable entre la cabeza del frente de onda de activación y el final de ésta. En este caso, los antiarrítmicos de elección prolongan la duración del potencial de acción (grupo III). Como consecuencia, el frente de onda de excitación encontrará un tejido en período refractario (inexcitable) que impediría la recirculación del impulso cardíaco (fig. 38-5).

A veces, la reentrada puede ser consecuencia de diferencias en la recuperación de la excitabilidad en fibras cardíacas adyacentes (fig. 38-6). En estas circunstancias, el impulso cardíaco podría quedar bloqueado en aquellas fibras que presentan un potencial de acción más prolongado (a) y conducirse a través de aquellas (b) que presentan un potencial de acción más corto y que ya han recuperado su excitabilidad. Desde b el impulso podría conducirse lentamente hacia aquellas fibras que no han sido excitadas previamente (a). Por lo tanto, todos aquellos factores que favorecen la dispersión de la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios cardíacos (isquemia, estimulación vagal, catecolaminas, digitálicos e hiperpotasemia) facilitarán la aparición de arritmias por reentrada. En estas circunstancias, el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la duración del potencial de acción entre células cardíacas adyacentes (antiarrítmicos de los grupos IB y III).

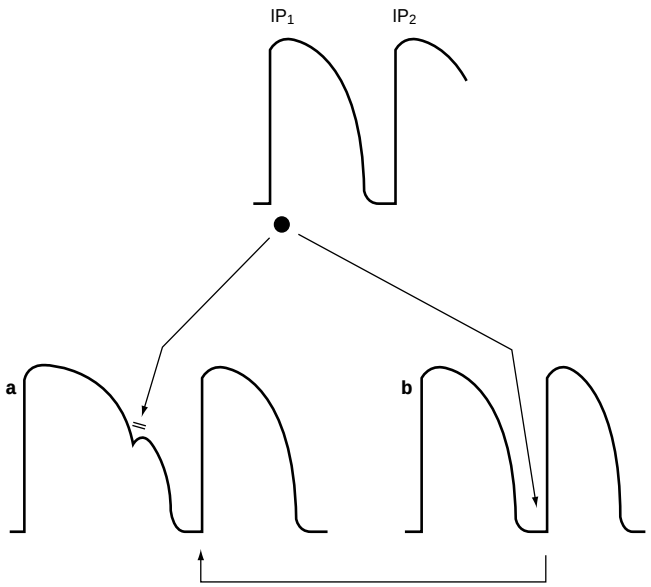


Fig. 38-6. Representación esquemática de un circuito de reentrada en el miocardio isquémico en el que existen diferencias en la recuperación de la excitabilidad entre fibras adyacentes. Un impulso prematuro (IP_1) queda bloqueado en la fibra que presenta la duración más prolongada y aún no ha recuperado su excitabilidad, pero excita aquella que presenta un potencial más corto y que ya es excitable. Desde ésta, el impulso ahora puede conducirse hacia la zona donde el impulso ha quedado bloqueado y si cuando llega a este punto, la célula se ha repolarizado y ha recuperado su excitabilidad, se generará un nuevo potencial de acción que se conducirá hacia el punto 1, completándose así el circuito de reentrada.

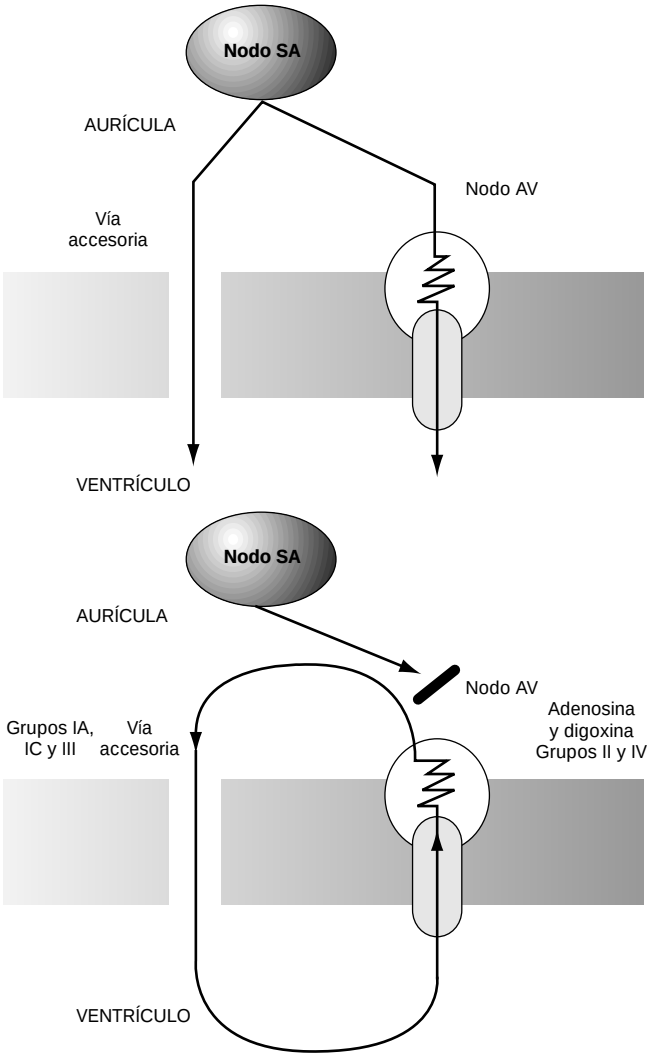


Fig. 38-7. Representación esquemática del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Esta figura muestra cómo pueden establecerse arritmias cuando hay una vía accesoria que permite que los ventrículos sean excitados sin la demora normal producida por el paso de éstos a través del nodo AV. De esta forma se establece un circuito de reentrada en el que el área de bloqueo unidireccional es el nodo AV y la vía accesoria sirve como vía para que la señal retorne al nodo AV, completando así el cir-

cuito.

Uno de los ejemplos más típicos de reentrada es *el síndrome de Wolff-Parkinson-White* (WPW) en el que existe una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos (fig. 38-7). En estas condiciones, un impulso originado en el nodo SA invade la aurícula y puede pasar rápidamente por la vía accesoria a los ventrículos desde donde puede invadir retrógradamente el nodo AV si éste no ha sido previamente excitado y pasar a las aurículas completándose así el circuito de reentrada. En los pacientes con taquiarritmias y síndrome de WPW, el mayor peligro es que la conducción de los impulsos auriculares por la vía accesoria produzca un aumento excesivo de la frecuencia ventricular que disminuye el volumen minuto y pone en serio peligro la vida del paciente. El síndrome de WPW puede controlarse bien bloqueando el paso de impulsos a través del nodo AV, de la vía accesoria o de ambas (fig. 38-7).

Tabla 38-1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Grupo IA	Quinidina	Procainamida	Disopiramida
Grupo IB	Lidocaína	Mexiletina	Aprindina
Grupo IC	Propafenona	Flecainida	
Grupo II	Propranolol Atenolol Celiprolol Metoprolol	Acebutolol Cartenolol Bisoprolol Oxprenolol	Alprenolol Carvedilol Nadolol Timolol
Grupo III	Amiodarona	Sotalol	
Grupo IV	Verapamilo	Diltiazem	

7. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Clásicamente, los fármacos antiarrítmicos han sido divididos en cuatro grupos (tabla 38-1):

Grupo I: fármacos cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. Los fármacos pertenecientes a este grupo inhiben la I_{Na} y, por lo tanto, disminuyen la velocidad de conducción y la excitabilidad cardíacas.

Grupo II: fármacos que actúan bloqueando receptores β-adrenérgicos.

Grupo III: fármacos cuyo mecanismo de acción es producir una prolongación de la duración del potencial de acción y, por lo tanto, del período refractario.

Grupo IV: fármacos bloqueantes de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje de tipo L, con la excepción de las dihidropiridinas. Al inhibir la I_{Ca}, disminuirán la velocidad de conducción y el período refractario de las células cardíacas de los nodos SA y AV, así como de células cardíacas anormalmente despolarizadas (p. ej., células de miocardio isquémico).

Aunque esta clasificación es sencilla, clara y fácil de recordar, presenta numerosos inconvenientes. El primero es que mezcla efectos bloqueantes de canales y receptores con la modificación de un parámetro electrofisiológico (duración del potencial de acción). Además, no contempla la posibilidad de que el aumento de una determinada corriente iónica pueda ejercer efectos antiarrítmicos, ni que haya bloqueo ni estimulación de otro tipo de receptores distintos de los β-adrenérgicos, por lo que diversos fármacos con actividad antiarrítmica (adenosina, bloqueantes α-adrenérgicos, digoxina, atropina, etc.) quedan excluidos de la clasificación. Asume que el mecanismo de acción de los fármacos pertenecientes a un mismo grupo está únicamente relacionado con el descrito en la clasificación; sin embargo, la mayor parte de los fármacos antiarrítmicos comparten más de un mecanismo de acción antiarrítmico. Esto explica por qué, en contra de lo que al parecer indica esta clasificación, antiarrítmicos incluidos en un mismo grupo presentan propiedades y aplicaciones clínicas muy dispares. Las tablas 38-2 y 38-3 muestran las características electrofisiológicas y el espectro antiarrítmico de los principales antiarrítmicos.

Tabla 38-2. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre diversos parámetros electrocardiográficos y sobre los períodos refractarios efectivos de diversas estructuras cardíacas

Grupo	RR	PR	QRS	QT	JT	PRA	PRV	PRAV	PRVAcc
IA	+/–[a]	0/+	++	++	++	+	+	+/–[a]	+
IB	0	0	0	0/–	0/+	0	+	0	0
IC	+	++	+++	0	0	+	+	++	++
II	+	++	0	–	0	0	0	++	0
III	+	+	0/+	+++	+	++	++	+++	+++
IV	0/+	++	0	0	0	0	0	++	–

Intervalos RR, PR, QRS, QT y JT del ECG. PRA, PRV y PRAV: períodos refractarios auricular, ventricular y auriculoventricular, respectivamente. PRVAcc: período refractario de la vía accesoria.
0: sin cambio; –: disminución, +/+++: aumento moderado/intenso.
[a] Acción antimuscarínica.

Tabla 38-3. Espectro antiarrítmico de los fármacos antiarrítmicos

	IA	IB	IC	II	III	IV
Extrasístoles auriculares	++	0	++	+	++	0
Fibrilación auricular	++	0	++	+	++	±[a]
TRIN	+	0	++	+	+	+
TSVP-WPW	+	0	+++	+	++	+
Depresión del nodo AV	+	0	++	+	++	+
Depresión VAcc	+	±	+++	0	+	±
Extrasístoles ventriculares	+	++	++	±	++	0
Taquicardia ventricular	+	++	++	±	++	0

TRIN: taquicardia por reentrada intranodal; TSVP-WPW: taquicardia supraventricular por reentrada intranodal asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White; VAcc: vía accesoria.
0: inefectivo; ±: efecto leve; +/+++: efecto mederado/intenso.
[a] Sólo para controlar la frecuencia ventricular.

II. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO I

1. Mecanismos generales de acción

Como ya se ha mencionado, el mecanismo de acción común a los fármacos antiarrítmicos del grupo I es el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. Este efecto produce, como consecuencia, una disminución de la excitabilidad y de la velocidad de conducción intracardíaca. Esta disminución de la velocidad de conducción es capaz de suprimir las arritmias por reentrada, ya que el área de bloqueo unidireccional se convertirá en un área de bloqueo bidireccional.

El mecanismo de acción de los fármacos antiarrítmicos del grupo I se explica mediante la *hipótesis del receptor modulado*, propuesta en 1977 por Hondeghem y Katzung, y que se ilustra en la figura 38-8. Esta hipótesis propone que: *a)* los canales de Na^+ pueden estar en tres estados diferentes: reposo (estado cerrado), que predomina a potenciales de membrana electronegativos, abierto (único estado conductor del canal), que aparece durante la fase 0 del potencial de acción, e inactivo (estado cerrado no disponible para ser activado), que predomina a potenciales de membrana electropositivos (durante las fases 2 y 3 del potencial de acción, así como al comienzo de la fase 4); *b)* los fármacos antiarrítmicos pueden unirse a cualquiera de los tres estados del canal, aunque a concentraciones terapéuticas presentan, por lo general, muy baja afinidad por el estado de reposo y muy alta afinidad por los estados abierto y/o inactivo del canal; *c)* los canales de Na^+ unidos a fármaco no son conductores (no dejan pasar iones Na^+ a su través), sea cual sea el estado en que se encuentren, y *d)* las transiciones entre los canales de Na^+ están regidas por una función que depende del nivel del potencial de membrana y del tiempo. Con un antiarrítmico, esta función está desplazada hacia niveles más negativos de potencial de membrana (el paso desde el estado inactivo hasta el de reposo requiere mayor hiperpolarización que en ausencia de fármaco) y está retrasada en el tiempo (la τ_{re} pasa de 25 mseg a 0,3-15 seg). Según los valores de la τ_{re}, los antiarrítmicos del grupo I han sido subdivididos en tres subgrupos (tablas 38-1 a 38-3):

Subgrupo IA: fármacos con cinética de recuperación intermedia (τ_{re} comprendida entre 1 y 6 seg).

Subgrupo IB: fármacos con cinética de recuperación rápida (τ_{re} comprendida entre 0,3 y 1 seg) que además acortan la duración del potencial de acción (aumenta el intervalo diastólico durante el cual el antiarrítmico se disocia del canal). Ello explica por qué a concentraciones terapéuticas apenas deprimen la I_{Na} y la velocidad de conducción intraventricular en pacientes en ritmo sinusal (no modifican la anchura del complejo QRS del ECG).

Subgrupo IC: fármacos con una cinética lenta de recuperación del bloqueo (τ_{re} mayor de 8 seg). Dado que el tiempo que tardan en disociarse del canal es mucho mayor que el intervalo diastólico en ritmo sinusal (1 seg), estos fármacos producen una marcada depresión de la I_{Na} y de la velocidad de conducción intracardíaca, prolongando el QRS incluso en pacientes en ritmo sinusal. Esta marcada depresión de la velocidad de conducción facilita la aparición de arritmias por reentrada y sería responsable de la alta incidencia de fenómenos arritmogénicos que estos fármacos producen.

En general, los fármacos antiarrítmicos pertenecientes a los subgrupos IA y IC presentan muy alta afinidad por el estado abierto del canal de Na^+, mientras que los pertenecientes al subgrupo IB exhiben mayor afinidad por el estado inactivo de aquél. En todos los casos, la afinidad que presentan por el estado de reposo es muy baja, tal y como ya se ha mencionado.

Los fármacos antiarrítmicos del grupo I que se unen preferentemente al estado *abierto* del canal de Na^+ deprimirán tanto más la I_{Na} cuanto mayor sea la frecuencia de la taquicardia (bloqueo frecuencia-dependiente), ya que, en estas condiciones, el canal pasa más veces en la unidad de tiempo por el estado abierto (fig. 38-8). Además y puesto que el tiempo que el canal se encuentra en estado abierto es el mismo para todos los tejidos cardíacos (aurícula o ventrículo), estos fármacos serán igualmente efectivos en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares.

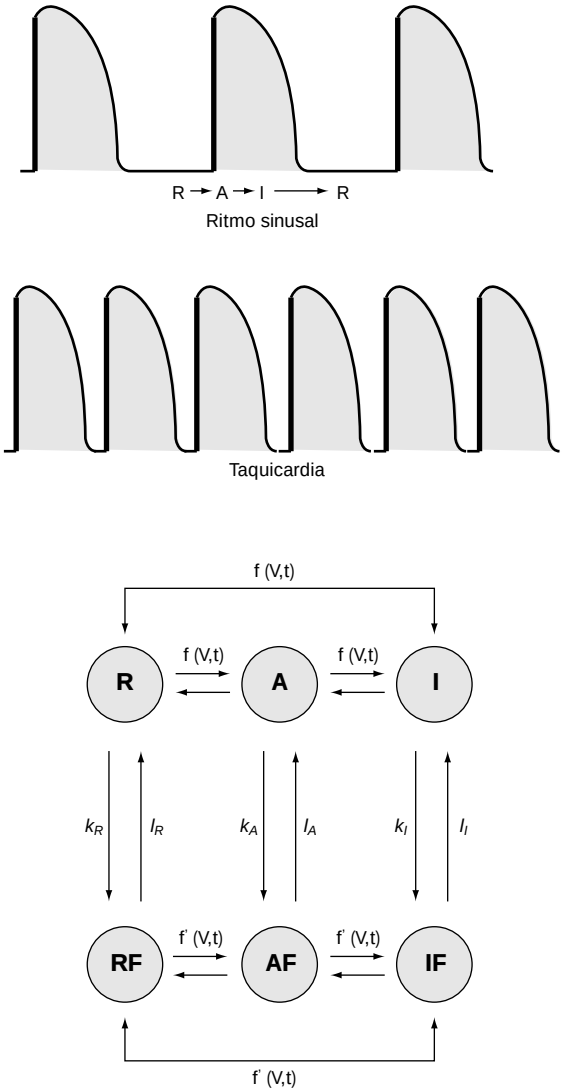


Fig. 38-8. Hipótesis del receptor modulado. El canal de sodio adopta 3 estados conformacionales: reposo (R), activo (A) e inactivo (I). El estado R predomina durante la diástole, pero cuando la célula se despolariza, el canal pasa durante 1-2 mseg al estado A (trazado negro) y a continuación al estado I (rayado), el que predomina durante la repolarización. Al final de ésta, los canales pasan del estado I al R, denominándose a este proceso reactivación del canal de sodio. La parte superior de la figura muestra lo que sucedería en ritmo sinusal y la inferior en caso de taquicardia.

Los fármacos antiarrítmicos que se unen preferentemente al estado *inactivo* del canal:

a) Serán más efectivos en tejidos cardíacos que generen potenciales de acción prolongados (ventrículo) que en los que generen potenciales de acción de una duración más corta (aurícula), ya que la duración del potencial de acción determina también el tiempo durante el cual el canal de Na^+ se encuentra en estado inactivo. Este hecho explica por qué estos fármacos son más efectivos en el tratamiento de arritmias ventriculares que en el tratamiento de arritmias supraventriculares y por qué los fármacos del grupo III que prolongan la duración del potencial de acción potencian su acción antiarrítmica.

b) Serán también más efectivos en tejidos cardíacos parcialmente despolarizados (isquemia, fibrosis e hiperpotasemia), en los que ya durante la fase de diástole existe cierto porcentaje de canales de Na^+ en estado inactivo y, por lo tanto, susceptibles de ser bloqueados.

c) También lo serán cuanto mayor sea la frecuencia de la taquicardia, ya que al aumentar la frecuencia aumenta el tiempo durante el cual el canal se encuentra en estado inactivo (fig. 38-8).

A. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IA

1. Quinidina

Es el *d*-enantiómero del antipalúdico quinina, alcaloide obtenido de la corteza de *Cincona* (fig. 38-9), que bloquea el estado activo del canal de Na^+ y diversas corrientes de salida de K^+, a la vez que presenta importantes acciones antimuscarínicas.

1.1. Acciones farmacológicas

Por su capacidad para inhibir la I_{Na}, la quinidina disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, por lo que ensancha el complejo QRS del ECG (tabla 38-2); este ensanchamiento es un signo temprano de toxicidad y sirve para monitorizar su dosificación. A la altura del circuito de reentrada, la depresión de la velocidad de conducción intracardíaca podría convertir el área de bloqueo unidireccional en bidireccional, suprimiendo la recirculación del impulso cardíaco. La depresión de la conducción intracardíaca depende de los niveles plasmáticos de K^+, de tal forma que la hipopotasemia antagoniza los efectos de la quinidina, mientras que la hiperpotasemia los potencia. La quinidina bloquea también diversas corrientes de salida de K^+, lo que explica por qué prolonga la duración del potencial de acción (prolonga los intervalos QTc y JT del ECG) y del período refractario auricular y ventricular.

La quinidina deprime por acción directa el automatismo del nodo SA y suprime la actividad automática del sistema de His-Purkinje, tanto por deprimir la inclinación de la fase 4 como por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos (tabla 38-2). Sin embargo, no suprime el automatismo anormal o los pospotenciales tardíos. También deprime la conducción a través del nodo AV (prolonga el intervalo PR del ECG), así como la contractilidad y el volumen minuto cardíacos. Sin embargo, a dosis terapéuticas estas acciones cardiodepresoras directas de la quinidina sobre los nodos SA y AV son contrarrestadas por sus acciones antimuscarínicas y por el aumento reflejo del tono simpático que su acción vasodilatadora produce. Ello explica por qué a dosis terapéuticas la quinidina no disminuye, o incluso aumenta, la frecuencia sinusal y en pacientes con flúter o fibrilación auricular la quinidina puede acelerar la conducción a través del nodo AV y aumentar bruscamente la frecuencia ventricular. Para evitar este riesgo, se recomienda digitalizar al paciente antes de administrar la quinidina.

A nivel vascular, produce vasodilatación e hipotensión tanto por una acción directa sobre la fibra muscular lisa vascular como por sus propiedades bloqueantes α-adrenérgicas. La hipotensión, que aparece con mayor fre-

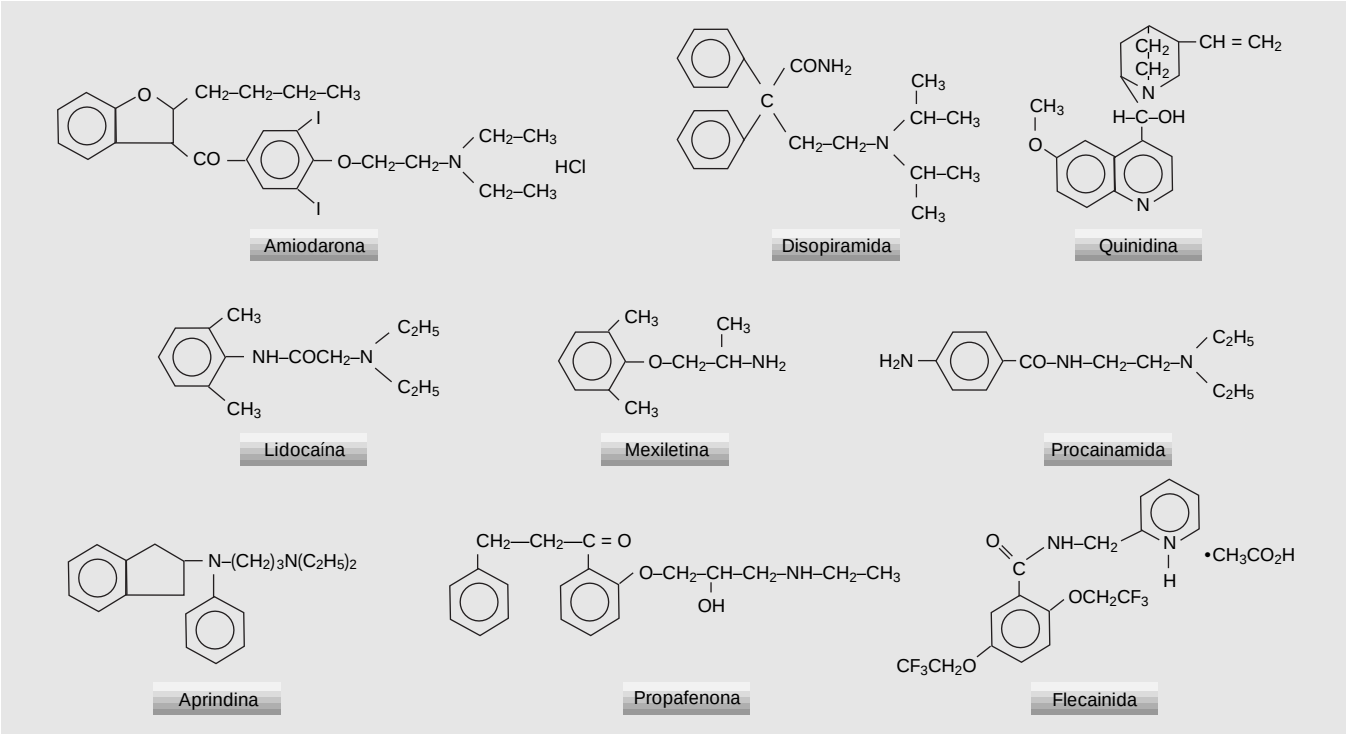


Fig. 38-9. Estructuras químicas de algunos de los fármacos antiarrítmicos.

cuencia tras su administración por vía IV, aumenta por vía refleja el tono simpático, lo que unido a su acción antimuscarínica oculta parcialmente su acción depresora de la contractilidad cardíaca. Esta depresión no suele ser un problema en pacientes con función ventricular normal, pero en pacientes con depresión previa puede conducir a una insuficiencia cardíaca. A altas dosis, la vasodilatación periférica unida a la depresión de la contractilidad y del volumen minuto explicarían la aparición del síncope quinidínico.

1.2. Características farmacocinéticas

La quinidina se absorbe bien por vía oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas con el sulfato y 3-4 horas con el gluconato. También se puede administrar por vía IV, pero no por vía IM, ya que es irritante y produce dolor local. Se une en el 80 % a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. El 90 % de la dosis administrada se hidroxila en el hígado en metabolitos activos (2-hidroxiquinidina y dihidroxiquinidina), que se eliminan por vía renal; el 10 % restante se elimina por vía renal sin biotransformar. La eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o renal y en ancianos, por lo que en estas circunstancias se reducirá la dosis de mantenimiento. Su semivida es muy variable (3-16 horas), lo que exige individualizar la dosis utilizando criterios clínicos (ECG y efectos sobre la arritmia) o determinando sus niveles plasmáticos. La eliminación renal de la quinidina (pK_a = 8,0) aumenta al acidificar la orina y por diálisis.

1.3. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Las más comunes son las digestivas (diarrea, anorexia, náuseas o vómitos) y las anticolinérgicas (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa o retención urinaria), que obligan a suspender el tratamiento hasta en el 20 % de los pacientes. Estas acciones anticolinérgicas contraindican su uso en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata o miastenia grave. También produce reacciones de hipersensibilidad: fiebre, urticaria, asma, trombocitopenia y hepatitis.

A dosis elevadas puede producir: *a)* cinconismo, un síndrome caracterizado por cefaleas, acufenos, dificultad de audición, vértigo, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía o alteración de la percepción de los colores), confusión, alucinaciones y psicosis, y *b)* reacciones adversas cardiovasculares: hipotensión grave con riesgo de colapso, bloqueos AV e intraventriculares, bradicardia, depresión de la contractilidad y taquicardias polimórficas ventriculares *(torsades de pointes)*. La aparición de efectos arritmogénicos ventriculares aumenta cuando la quinidina se administra por vía IV, así como en pacientes con hipopotasemia o bradicardia y suelen ir precedidos de un ensanchamiento del QRS por encima del 40 % de su valor y del intervalo QT del ECG corregido para la frecuencia cardíaca (QTc > 440 mseg). Cuando la quinidina

revierte la fibrilación auricular a ritmo sinusal, el aumento de la contractilidad auricular puede provocar embolia arterial por desprendimiento de coágulos auriculares; por lo tanto, debe anticoagularse al enfermo 1-2 semanas antes de revertirlo a ritmo sinusal.

La quinidina está contraindicada en pacientes con sensibilización previa al fármaco o con historia de púrpura trombocitopénica y en pacientes con bloqueo AV avanzado sin marcapasos, ya que al suprimir el automatismo idioventricular puede producir un paro cardíaco. Contraindicaciones relativas son la disfunción sinusal, bloqueos intraventriculares, insuficiencia cardíaca, arritmias con prolongación del QT (la quinidina produce *torsades de pointes*), fiebre reumática activa, endocarditis bacteriana, embarazo o hipertiroidismo.

La quinidina disminuye el aclaramiento renal de la digoxina y la desplaza de su unión al músculo cardíaco y esquelético, aumenta la digoxinemia y el riesgo de intoxicación digitálica, por lo que se recomienda reducir a la mitad la dosis de digoxina cuando se asocia a quinidina. Potencia la acción de los anticoagulantes orales ya que los desplaza de su unión a proteínas plasmáticas e inhibe la biotransformación hepática de propafenona, flecainida y metoprolol. Propranolol, cimetidina y verapamilo inhiben la biotransformación de la quinidina aumentando sus niveles plasmáticos y la incidencia de hipotensión y de depresión de la contractilidad cardíaca. Fenobarbital, rifampicina y fenitoína inducen la biotransformación de la quinidina y acortan su semivida, por lo que en estas circunstancias es necesario aumentar la dosis. El nifedipino disminuye los niveles plasmáticos y la efectividad de la quinidina, por lo que en pacientes que reciben ambos fármacos la supresión del nifedipino puede producir un marcado aumento en los niveles plasmáticos de quinidina; a su vez, la quinidina puede aumentar los niveles plasmáticos de nifedipino, potenciándose la respuesta hipotensora.

Por sus acciones antimuscarínicas, la quinidina reduce las acciones de los anticolinesterásicos en enfermos con miastenia grave y los efectos de las maniobras vagales en pacientes con taquicardias supraventriculares, mientras que su acción α-bloqueante potencia los efectos de fármacos vasodilatadores que reducen la presión arterial. Los antidepresivos tricíclicos potencian las acciones antimuscarínicas y α-bloqueantes de la quinidina.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La quinidina suprime las extrasístoles auriculares y ventriculares y, por aumentar el período refractario auricular (efectos directo y vagolítico), es útil en el tratamiento y la prevención de taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares), así como en la conversión del flúter y la fibrilación auriculares a ritmo sinusal (tabla 38-3). En estos pacientes puede ser necesario asociarla a digoxina, que deprime la conducción AV y bloquea sus efectos antimuscarínicos. En la actualidad se prefiere la cardioversión eléctrica para convertir el flúter o la fibrilación a ritmo sinusal, utilizándose la quinidina 1-2 días antes para prevenir las recidivas.

La quinidina suprime la taquicardia por reentrada intranodal y la reentrada asociada al síndrome de WPW, ya que aumenta el período refractario y deprime la velocidad de conducción a través de la vía accesoria. También es efectiva en arritmias ventriculares, aunque en los últimos años ha sido desplazada por otros antiarrítmicos.

El sulfato de quinidina se administra por vía oral, 200-400 mg cada 6-8 horas y el gluconato de quinidina a la dosis de 200-400 mg cada 8 horas (tabla 38-5).

2. Procainamida

Es un derivado del anestésico local procaína (figura 38-9) con propiedades similares a las de la quinidina (tablas 38-2 y 38-3). Sin embargo, presenta menor acción antimuscarínica, lo que explica por qué produce mayor efecto depresor de la frecuencia sinusal y de la conducción AV que la quinidina. También presenta propiedades bloqueantes ganglionares y vasodilatadoras directas que son responsables de la hipotensión que aparece particularmente cuando se utiliza por vía IV.

2.1. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando su efecto máximo en 1-2 horas (tabla 38-4). La absorción oral disminuye tras un infarto de miocardio, por lo que en este caso será administrada por vía IV, alcanzando su efecto máximo en 15-30 min. Se une poco a proteínas plasmáticas (20 %) y se distribuye ampliamente, aunque no atraviesa la barrera hematoencefálica. El 30-50 % de la dosis se acetila en el hígado a N-acetilprocainamida (NAPA) que prolonga la duración del potencial de acción (intervalo QT del ECG), es decir, presenta propiedades antiarrítmicas del grupo III. La velocidad de biotransformación muestra una distribución bimodal, siendo mayor la formación de NAPA en los acetiladores rápidos que en los lentos. Procainamida y NAPA se eliminan rápidamente por vía renal, acelerándose este proceso al acidificar la orina. La semivida de la procainamida aumenta de 3,5 a 6-8 horas (de 6-8 hasta 100 horas para la NAPA) en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca (disminuye el volumen de distribución y el flujo renal), por lo que en estos grupos de pacientes se recomienda reducir la dosis al menos el 25 %.

2.2. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Las digestivas y anticolinérgicas son similares, aunque menos frecuentes que las que aparecen tras la administración de quinidina, pero produce con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad (fiebre, urticaria, angioedema y agranulocitosis), particularmente cuando se utilizan preparaciones de acción retardada. A dosis altas, casi el 80 % de los pacientes desarrolla al cabo de 6 meses de tratamiento anticuerpos antinucleares y el 20 % desarrolla un síndrome similar al lupus eritematoso que cursa con fiebre, artralgias, eritemas, hepatomegalia, pericarditis y dolor pleurítico. Este cuadro persiste semanas o meses tras suspender el tratamiento y es más frecuente en los acetiladores lentos.

A dosis altas, produce efectos indeseables: *a)* neurológicos (mareos, temblor, debilidad, vértigo, psicosis, alucinaciones, depresión y confusión) y *b)* cardiovasculares: hipotensión con riesgo de colapso cuando se administra por vía IV, bradicardia, bloqueo AV, depresión de la contractilidad y efectos arritmogénicos *(torsades de pointes)*. El riesgo de aparición de efectos arritmogénicos es más elevado cuando existe una prolongación de los intervalos QRS y QT del ECG, y en pacientes con insuficiencia renal en los que se acumula la NAPA. La procainamida está contraindicada en pacientes con bloqueo AV, alteraciones de la conducción intraventricular, bradicardia, insuficiencia renal o cardíaca e hipersensibilidad al fármaco.

Cimetidina y ranitidina inhiben su biotransformación y aumentan sus niveles plasmáticos, mientras que el alcohol acelera su eliminación. La procainamida potencia el bloqueo neuromuscular producido por los antibióticos aminoglucósidos.

Tabla 38-4. Características farmacocinéticas y concentraciones terapéuticas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Excreción renal (%)	V_d (l/kg)	CTP (μg/ml)
Amiodarona	25-65	95	28-110 d	7	66	0,5-2
Aprindina	75-85	95	20-50	70	4	0,5-2
Diltiazem	20	90	4-6	20	3,9	0,1-0,7
Disopiramida	75-85	30-70	6-8	55	0,6	2-5
Flecainida	100	80	13	40	4,9	0,2-1
Lidocaína	30	50	1,8	5	1	1-6
Mexiletina	85-90	80	8-12	10	5,5	0,5-2
Procainamida	80-90	20	3,5	60	2	3-8
Propafenona	5-30	97	4-8	1	3,6	0,4-1
Propranolol	30	92	2-4	1	3,6	0,05-1
Quinidina	80-90	80	3-16	10	2,7	2-5
Sotalol	90-100	0	12	> 75	2	< 5
Verapamilo	10-20	95	3-6	5	5,9	0,1-0,2

V_d: volumen de distribución; CTP: concentración terapéutica plasmática; d: días.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

La procainamida es muy efectiva en el tratamiento de extrasístoles y taquicardias ventriculares asociadas a infarto de miocardio o a cardiopatías crónicas, aunque su toxicidad y corta semivida han relegado su uso en tratamientos crónicos (tabla 38-3). En medio hospitalario se utiliza por vía IV, monitorizando el ECG del paciente (tabla 38-5).

3. Disopiramida

Sus propiedades electrofisiológicas son similares a las de la quinidina, aunque presenta propiedades antimuscarínicas e inotrópicas negativas más marcadas que ésta (fig. 38-9 y tablas 38-2 y 38-3).

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando niveles plasmáticos máximos en 0,5-2 horas (tabla 38-4). Se une en el 70 % a la α_1-glucoproteína ácida y se biotransforma en el 50 % a nivel hepático, formándose metabolitos monodesalquilados activos. Su eliminación se realiza fundamentalmente por vía renal, por lo que en ancianos y con insuficiencia cardíaca o renal su semivida se prolonga desde 6-8 hasta 20 horas, acumulándose sus metabolitos. La disopiramida no modifica la digoxinemia. Fenitoína y rifampicina aceleran la biotransformación y disminuyen los niveles plasmáticos de disopiramida.

Las reacciones adversas son similares a las descritas para la quinidina, aunque produce más efectos anticolinérgicos e inotrópicos negativos que ésta. Las acciones anticolinérgicas son más frecuentes en ancianos y contraindican su uso en pacientes con glaucoma, retención urinaria, hipertrofia prostática, miastenia grave o estreñimiento; estas reacciones se potencian por los antidepresivos tricíclicos y pueden bloquearse con piridostigmina (90-180 mg cada 8 horas). Deprime la con-

Tabla 38-5. Dosificación de los fármacos antiarrítmicos

	Fármaco	Dosis oral	Dosis por vía IV
IA	Disopiramida	100-200 mg/8 h	—
	Procainamida	250-1.000 mg/4 h	100 mg; 1-5 mg/min
	Quinidina	200-400 mg/8 h	—
IB	Aprindina	100 mg/12 h	1-2 mg/min
	Mexiletina	100-300 mg/8 h	0,5-1 mg/min
	Lidocaína	—	100 mg; 1-5 mg/min
IC	Flecainida	50-200 mg/12 h	1-2 mg/kg
	Propafenona	150-300 mg/8 h	1,5 mg/kg
II	Propranolol	10-160 mg/8 o 12 h	1-3 mg
III	Amiodarona	100-300 mg/12 h	5-10 mg/kg
	Sotalol	80-320 mg/12 h	—
IV	Diltiazem	30-90 mg/6-8 h	5-15 mg/h
	Verapamilo	80-120 mg/8 h	5-10 mg; 0,075 mg/min
	Adenosina	3-12 mg	—

En bolo, todos los fármacos antiarrítmicos deben ser administrados lentamente por vía IV (5-10 min).

tractilidad cardíaca y presenta propiedades vasoconstrictoras que aumentan la poscarga y potencian la disminución del volumen minuto, lo que contraindica su administración en arritmias asociadas a insuficiencia cardíaca y su asociación con otros antiarrítmicos que también deprimen la contractilidad (β-bloqueantes, verapamilo y diltiazem). En pacientes con depresión de la contractilidad ventricular, la disopiramida puede asociarse con digoxina, que no sólo aumenta la contractilidad, sino que previene el aumento de la conducción AV que la disopiramida puede producir por su potente acción antimuscarínica. La disopiramida aumenta las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, pero su efecto inotrópico negativo reduce el volumen minuto, por lo que la presión arterial apenas se modifica. Está contraindicada si existe bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares (en pacientes sin marcapaso), shock, insuficiencia cardíaca, cuando aumenta el intervalo QT del ECG y en las embarazadas, ya que estimula las contracciones uterinas.

Es efectiva en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares no digitálicas (tablas 38-3 y 38-5) o asociadas al prolapso mitral, aunque en el momento actual sólo se utiliza en pacientes en los que otros fármacos han fracasado o se toleran mal. En arritmias supraventriculares debe asociarse a digoxina para controlar sus efectos antimuscarínicos sobre el nodo AV. Por su efecto inotrópico negativo es útil en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

B. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IB

1. Lidocaína

Es un anestésico local del tipo amida (fig. 38-9) que presenta una alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+, siendo en la actualidad el fármaco de elección en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares graves en medio hospitalario.

1.1. Propiedades farmacológicas

A concentraciones terapéuticas no modifica la frecuencia sinusal, aunque la disminuye en enfermos con disfunción sinusal previa, pero suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos (acorta la duración del potencial de acción) y tardíos (tabla 38-2).

Tampoco altera la excitabilidad, la velocidad de conducción o el período refractario de las células auriculares, del nodo AV (no altera el intervalo PR) o del ventrículo sano (no altera el QRS del ECG). En el ventrículo isquémico, parcialmente despolarizado (potencial de reposo ~70 mV), predomina el estado inactivo del canal de Na^+, por el cual la lidocaína presenta mayor afinidad. Como consecuencia, deprime aún más la excitabilidad y la velocidad de conducción, pudiendo convertir las áreas de bloqueo unidireccional en bidireccional y suprimir las arritmias por reentrada a concentraciones a las que apenas modifica el miocardio sano circundante.

A nivel ventricular, la lidocaína acorta la duración del potencial de acción (los intervalos QT y JT) y del período refractario ventricular (tabla 38-2), pero este acortamiento es más marcado en las fibras de Purkinje que presentan un potencial de acción más prolongado que en las fibras musculares ventriculares y en el miocardio isquémico que presentan un potencial de acción más corto. El resultado es una repolarización ventricular más homogénea que impide la reentrada del impulso cardíaco.

A dosis terapéuticas, los antiarrítmicos del grupo IB apenas modifican la presión arterial, el volumen minuto o la contractilidad cardíaca, siendo de elección en enfermos con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, a dosis altas, pueden producir hipotensión, bradicardia y depresión de la contractilidad y del volumen minuto.

1.2. Características farmacocinéticas

La lidocaína sufre un intenso efecto de primer paso hepático, por lo que la vía de elección es la IV, alcanzándose concentraciones plasmáticas eficaces en 5 min. Se une en el 50 % a la α_1-glucoproteína ácida, distribuyéndose rápidamente por el organismo. En pacientes con infarto de miocardio aumenta la fracción de lidocaína unida a proteínas plasmáticas, lo que explica por qué algunos de ellos precisan dosis muy altas del fármaco. Se biotransforma rápidamente en el hígado en monoetilglicilxilidida (que presenta propiedades antiarrítmicas y convulsivantes similares a las de la lidocaína) y glicinexilidida, que se eliminan por vía renal. Esta rápida biotransformación y amplia distribución explican por qué su semivida tras administración IV es de tan sólo 10 min (tabla 38-4). En pacientes con insuficiencia cardíaca disminuyen su distribución tisular y su biotransformación hepática, lo que obliga a reducir la dosis del fármaco. Dado que la efectividad antiarrítmica de la lidocaína depende de los niveles plasmáticos que alcanza en el compartimiento central y por vía IV éstos disminuyen rápidamente (~8 min), se administra en forma de bolo (50-100 mg) durante 15 min, seguida de una infusión IV de 1-5 mg/min durante 24-48 horas.

La velocidad de aclaramiento de la lidocaína depende del flujo hepático, por lo que aquellas situaciones que reducen el volumen minuto o el flujo sanguíneo hepático (insuficiencia cardíaca, shock, cirrosis, β-bloqueantes, halotano o en ancianos) o la actividad del sistema microsómico hepático (cimetidina y famotidina) incrementan sus niveles plasmáticos, su distribución y su semivida (hasta 150-300 min en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática). En todas estas situaciones se deberá reducir tanto la dosis del bolo inicial como la dosis de mantenimiento. Por el contrario, la isoprenalina, que aumenta el flujo sanguíneo hepático, y los inductores enzimáticos (fenitoína y rifampicina) acortan su semivida.

1.3. Reacciones adversas

Son de carácter: *a)* neurológico (vértigo, euforia, disartria, nerviosismo, parestesias, temblor, visión borrosa, diplopía, nistagmo, ataxia, confusión mental, depresión

respiratoria y, a grandes dosis, convulsiones que ceden con diazepam); *b)* digestivo (náuseas y vómitos), y *c)* cardiovascular (depresión de la contractilidad, bradicardia, bloqueo AV, hipotensión y ensanchamiento del QRS con riesgo de aparición de efectos arritmogénicos). En cualquier caso, la lidocaína es el antiarrítmico que menor cardiodepresión produce.

Su consumo está contraindicado en pacientes con historia previa de alergia a los anestésicos locales de tipo amida, epilepsia, hepatopatías graves, bradicardia, hipotensión y con bloqueo AV avanzado en pacientes sin marcapaso, ya que al suprimir los ritmos de escape idioventriculares puede producir un paro cardíaco.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en el tratamiento de taquicardia y fibrilación ventriculares asociadas a infarto de miocardio, cateterismo cardíaco, cardioversión o cirugía cardíaca y, puesto que no deprime la contractilidad o la conducción AV, en las arritmias que aparecen durante la intoxicación digitálica. En la actualidad, no se recomienda la utilización profiláctica de lidocaína en la fase prehospitalaria del infarto de miocardio para prevenir la fibrilación ventricular ya que aumenta la mortalidad total por asistolia.

2. Mexiletina

Posee propiedades muy similares a las de la lidocaína, presentando sobre ésta la ventaja de que puede administrarse por vía oral (fig. 38-9).

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando niveles plasmáticos máximos por esta vía al cabo de 2 horas (tabla 38-4). Por vía IV, sus efectos aparecen al cabo de 2-3 min. Se une en el 80 % a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente atravesando la barrera hematoencefálica. El 90 % de la dosis se biotransforma a nivel hepático, retrasándose su absorción y biotransformación en pacientes con insuficiencia hepática o cardíaca, infarto de miocardio o que reciben analgésicos narcóticos. Se elimina lentamente por vía renal (semivida: 8-12 horas), aumentando sus niveles plasmáticos y su semivida en hepatopatías y postinfarto de miocardio (18 horas), pero no si existen nefropatías. El aclaramiento renal de la mexiletina aumenta al acidificar la orina. Fenitoína y rifampicina aceleran la biotransformación de la mexiletina y disminuyen sus niveles plasmáticos, mientras que la mexiletina aumenta los niveles plasmáticos de teofilina.

Produce reacciones adversas digestivas (anorexia, náuseas, vómitos y dispepsia en el 20 % de los pacientes), neurológicas y cardiovasculares similares a las de la lidocaína. Su uso está contraindicado si hay hepatopatías graves, bradicardia, hipotensión y bloqueo AV avanzado en pacientes sin marcapaso ya que, al suprimir los ritmos de escape idioventriculares, puede producir un paro cardíaco.

Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de taquiarritmias ventriculares postinfarto de miocardio. El tratamiento puede iniciarse con una dosis de sobrecarga por vía oral (400 mg seguidos al cabo de 2-6 horas de 300-1.200 mg) o IV (bolo de 100-250 mg, seguidos de 2 mg/kg/h durante 3,5 horas y, finalmente, por una dosis de mantenimiento de 0,5-1 mg/min).

3. Aprindina

Es una amina terciaria (fig. 38-9) que, a diferencia de la lidocaína y la mexiletina, reduce la frecuencia sinusal, deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intraventricular, la contractilidad cardíaca y prolonga los períodos refractarios cardíacos.

Se absorbe bien por vía oral, llevando a cabo su acción al cabo de 2 horas (tabla 38-4), aunque su efectividad máxima se observa al cabo de varios días de tratamiento. Por vía IV su acción aparece a los 5-10 min. Se une en el 95 % a proteínas plasmáticas y tisulares. Sufre glucoconjugación hepática, convirtiéndose en N-desetilaprindina, que posee también actividad antiarrítmica, eliminándose ambas por orina (70 %) y heces (30 %). Su prolongada semivida (unas 30 horas) permite una cómoda dosificación por vía oral.

La aprindina posee un estrecho margen terapéutico produciendo reacciones digestivas (náuseas, vómitos y diarrea), neurológicas (nerviosismo, temblor, ataxia, vértigo, somnolencia, fatiga, diplopía, convulsiones y alucinaciones) y cardiovasculares (depresión de la función ventricular, hipotensión, bloqueos AV e intraventriculares y ensanchamiento del QRS). Todas estas reacciones son más frecuentes al comienzo del tratamiento y en particular si se utilizan dosis de choque. Ictericia colestásica y agranulocitosis son reacciones idiosincrásicas raras, no relacionadas con la dosis y que pueden revertirse tras la supresión del fármaco. La aprindina está contraindicada en embarazadas.

Por su estrecho margen terapéutico, se utiliza en la profilaxis y tratamiento de arritmias ventriculares, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o taquicardias supraventriculares paroxísticas refractarias a otros tratamientos.

C. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IC

Presentan una elevada afinidad por el estado activo del canal de Na^+ y prolongan marcadamente su reactivación, siendo los fármacos del grupo I que más deprimen la I_{Na} y, por lo tanto, los que mayor depresión de la excitabilidad y conducción intracardíaca producen (tablas 38-2 y 38-3), así como mayor incidencia de efectos arritmogénicos.

1. Propafenona

Este fármaco (fig. 38-9) no sólo inhibe la I_{Na} (grupo I), sino que también es capaz de inhibir diversas corrientes de salida de K^+ (grupo III), la I_{Ca} (grupo IV) y bloquea los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos (grupo II).

1.1. Acciones farmacológicas

Por sus acciones inhibidoras de la I_{Na} e I_{Ca} y β-bloqueantes, la propafenona disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.

A concentraciones terapéuticas, la propafenona inhibe la I_{Na} y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, siendo su acción más marcada a la altura del sistema de His-Purkinje (ensancha el QRS). A nivel ventricular, acorta la duración del potencial de acción y del período refractario de las fibras de Purkinje, pero si apenas altera estos parámetros en las fibras musculares ventriculares, el resultado es una mayor disparidad en la recuperación de la excitabilidad entre fibras adyacentes que facilitaría la aparición de arritmias por reentrada. Estos efectos contrapuestos sobre la duración del potencial de acción explican por qué apenas si modifica el intervalo JT del ECG, por lo que la prolongación del intervalo QTc sería consecuencia de la marcada prolongación del complejo QRS que estos fármacos producen. También deprime la velocidad de conducción (prolonga el intervalo PR) y prolonga el período refractario del nodo AV y de las vías accesorias AV, siendo útil para controlar la frecuencia ven-

tricular si existen taquicardias supraventriculares y de la unión AV. A dosis altas, la inhibición de la I_{Na} puede llegar a bloquear la conducción del impulso cardíaco, facilitándose la reentrada del impulso cardíaco (v. más adelante). Este efecto, unido a la mayor disparidad de la recuperación de la excitabilidad ventricular explica por qué los antiarrítmicos del grupo IC son los que mayor incidencia de efectos arritmogénicos presentan.

En pacientes con función ventricular normal, su administración oral apenas modifica la contractilidad ventricular, las resistencias vasculares periféricas, la presión arterial o el volumen minuto. Sin embargo, por vía IV rápida o en pacientes con insuficiencia cardíaca previa, producen una clara depresión de la contractilidad y de la fracción de eyección ventriculares, acentuando o desencadenando un cuadro de insuficiencia cardíaca.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, pero su biodisponibilidad es baja y dosis-dependiente (5-30 %), lo que indica que sufre un importante efecto de primer paso hepático (tabla 38-4). Su acción aparece al cabo de 30 min, alcanza su efecto máximo al cabo de 2-4 horas y se prolonga durante 8 horas. Por vía IV, su efecto es inmediato y se prolonga durante 2 horas. Se une en el 95 % a la α_1-glucoproteína ácida y se distribuye ampliamente, biotransformándose en el 99 % en diversos metabolitos, de los que la 5-hidroxipropafenona es más potente que la propia propafenona para inhibir la I_{Na}; éste y otros metabolitos se eliminan conjugados por vía renal. La semivida aumenta durante el tratamiento, lo que sugiere que el sistema de biotransformación hepática se satura y existen importantes diferencias individuales en la velocidad de su biotransformación por el citocromo P-450 2D6. En los metabolizadores rápidos (90 % de la población) su semivida es de 5-6 horas y en los lentos de 15-17 horas; estas diferencias explican la pobre relación existente entre la dosis y la respuesta terapéutica.

1.3. Reacciones adversas

Durante el tratamiento aparecen reacciones digestivas (anorexia, náuseas, sensación de plenitud, sabor metálico e ictericia colestásica) y neurológicas (mareos, temblor, nerviosismo, inestabilidad motora, parestesias y visión borrosa), aunque las más graves son las cardiovasculares, caracterizadas por depresión de la contractilidad, hipotensión, bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares y taquiarritmias ventriculares. Sus acciones proarrítmicas aparecen en el 5-15 % de los pacientes y son más frecuentes en aquéllos con insuficiencia cardíaca, síndrome de QT largo, trastornos previos de la conducción intraventricular, isquemia o cardiopatías estructurales, es decir, en aquellos pacientes que más necesitan el tratamiento antiarrítmico. La propafenona está contraindicada en pacientes con hipotensión, shock cardiogénico, enfermedad del seno, bradicardia, insuficiencia cardíaca o bloqueos AV o intraventriculares (a menos que se haya implantado un marcapaso para mantener la frecuencia ventricular). La propafenona, por su acción β-bloqueante, podría estar contraindicada en metabolizadores lentos asmáticos. La asociación de propafenona con β-bloqueantes, disopiramida, verapamilo o diltiazem aumenta la incidencia de bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca. Su asociación con antiarrítmicos del grupo IA aumenta la incidencia de arritmias cardíacas y, con digoxina, la incidencia de bradicardia y bloqueo AV. La propafenona aumenta los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales, digoxina y metoprolol, mientras que la cimetidina aumenta los de propafenona.

2. Flecainida

Es un derivado benzamínico (fig. 38-9) que presenta propiedades electrofisiológicas similares a las de la propafenona, aunque a diferencia de ésta, carece de propiedades β-bloqueantes.

Se emplea por vía oral, alcanzando su efecto máximo al cabo de 90 min (tabla 38-4). Se une a proteínas plasmáticas en el 37-48 % y se biotransforma en el 75 % en el hígado, formándose metabolitos conjugados inactivos que se eliminan junto con el fármaco no biotransformado por vía renal. La eliminación renal disminuye al alcalinizar la orina. Su semivida es de unas 13 horas y aumenta hasta 14-26 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares o insuficiencia renal.

Durante el tratamiento aparecen reacciones digestivas, neurológicas y cardiovasculares similares a las producidas por la propafenona. La flecainida, además, produce ictericia colestásica y visión borrosa. La flecainida también está contraindicada en pacientes con hipotensión, shock cardiogénico, enfermedad del seno, bradicardia, insuficiencia cardíaca o bloqueos AV o intraventriculares (a menos que se haya implantado un marcapasos para mantener la frecuencia ventricular). La asociación de flecainida con β-bloqueantes, disopiramida, verapamilo o diltiazem aumenta la incidencia de bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca y su asociación con antiarrítmicos del grupo IA aumenta la incidencia de arritmias cardíacas y, con digoxina, la incidencia de bradicardia y bloqueo AV.

La cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de flecainida y ésta, al mismo tiempo, los de digoxina y propranolol, a la vez que potencia el efecto inotrópico negativo de éste. La amiodarona aumenta los niveles plasmáticos de flecainida, debiendo reducirse la dosis de ésta a la mitad si ambos fármacos se asocian.

3. Aplicaciones terapéuticas de los fármacos antiarrítmicos del grupo IC

Propafenona y flecainida son eficaces en la profilaxis y tratamiento de taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares), taquicardias por reentrada intranodal y, por deprimir la conducción anterógrada y retrógrada a través del nodo AV y de las vías accesorias, en el síndrome de WPW (tabla 38-3). También son efectivos en taquiarritmias ventriculares. Sin embargo, el estudio CAST demostró que la flecainida aumenta la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo y arritmias ventriculares asintomáticas. A su vez, el estudio CASH demostró que la propafenona aumenta la mortalidad total y la reaparición de paros cardíacos en pacientes con historia previa de fibrilación ventricular y/o paro cardíaco. Por ello, se recomienda reservar su uso para aquellas taquicardias ventriculares sostenidas de alto riesgo que aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural asociada.

III. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO II: BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Los fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones que las catecolaminas ejercen a través de los receptores β-adrenérgicos cardíacos han sido analizados en el capítulo 16. En el presente capítulo sólo analizaremos los mecanismos responsables de su eficacia antiarrítmica.

1. Acciones electrofisiológicas

Aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células automáticas, disminu-

yendo la frecuencia sinusal a dosis que suprimen los marcapasos ectópicos cardíacos (tabla 38-2). La reducción de la frecuencia sinusal es mínima en reposo, pero reducen el aumento de la frecuencia provocado por el ejercicio o estados emocionales. Parece que existe una correlación entre esta acción bradicardizante y la reducción de muerte súbita, de tal forma que los β-bloqueantes no selectivos son los que más reducen la frecuencia cardíaca y la muerte súbita. También suprimen el automatismo anormal que aparece en tejidos cardíacos anormalmente despolarizados (isquemia y fibrosis) y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos y tardíos causados por las catecolaminas en el miocardio isquémico.

En el *miocardio sano,* los β-bloqueantes apenas deprimen la excitabilidad, la velocidad de conducción (no modifican el QRS) o los períodos refractarios auriculares y ventriculares. Al comienzo del tratamiento acortan la duración del potencial de acción auricular o ventricular, pero en tratamientos crónicos la prologan. A la altura del nodo AV deprimen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario (prolongan el PR del ECG), pero no modifican estos parámetros en las vías accesorias.

En el *miocardio isquémico,* los β-bloqueantes: *a)* prolongan de forma homogénea la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios ventriculares. En el área infartada, la destrucción de los terminales nerviosos simpáticos ventriculares produce una distribución no homogénea de la inervación cardíaca. En estas condiciones, un aumento del tono simpático acorta la duración del potencial de acción en las zonas inervadas, pero no en las zonas desnervadas. Como consecuencia, en el límite entre ambas zonas existe una marcada disparidad en la duración de la repolarización, que facilita la reentrada del impulso cardíaco. *b)* Deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción, y aumentan el umbral de fibrilación ventricular. *c)* Exhiben propiedades antianginosas, ya que mejoran la perfusión subendocárdica, disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 (reducen la frecuencia, la contractilidad y la poscarga) e inhiben la agregación plaquetaria, la lipólisis y la captación miocárdica de ácidos grasos. *d)* Suprimen los potenciales de acción Ca^{2+}-dependientes provocados por las catecolaminas que se conducen muy lentamente y que facilitan la reentrada del impulso cardíaco. *e)* Los β-bloqueantes no selectivos suprimen la hipopotasemia causada por las catecolaminas en la fase temprana del infarto de miocardio y que sensibiliza a la aparición de arritmias cardíacas. Todas estas acciones explican por qué cuando los β-bloqueantes se administran en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reducen la muerte súbita, el área de infarto, la incidencia de fibrilación ventricular y el reinfarto, lo que los convierte en los fármacos de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

Las reacciones adversas se describen en el capítulo 16. Debe recordarse que en pacientes con cardiopatía isquémica, la supresión brusca del tratamiento produce un síndrome de retirada caracterizado por angina, arritmias e incluso infarto de miocardio.

2. Aplicaciones terapéuticas

Son eficaces en el tratamiento de taquicardias sinusales y de taquiarritmias asociadas a un aumento del tono simpático (estrés, ansiedad, feocromocitoma, anestesia con halotano, hipertiroidismo y estados pre/postoperatorios) (tabla 38-3). También suprimen las taquiarritmias ventriculares que aparecen en la intoxicación digitálica, situación en la que aumenta el tono simpático y las alteraciones del ECG que aparecen en pacientes con estrés o tras una hemorragia subaracnoidea. Por su acción depresora sobre el nodo AV son útiles, asociados o no a digoxina o amiodarona, para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquiarritmias supraventriculares (paroxística, flúter y fibrilación auriculares) o para suprimir las taquiarritmias supraventriculares o por reentrada intranodal, en particular aquellas que aparecen en pacientes con hipertensión arterial, angina o infarto de miocardio. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con síndrome de WPW y fibrilación auricular, ya que al no modificar la conducción a través de la vía accesoria puede acelerar la frecuencia ventricular.

Son muy eficaces en arritmias ventriculares asociadas a cardiopatía isquémica, siendo los únicos antiarrítmicos que reducen la mortalidad arritmogénica en pacientes con infarto de miocardio previo. También suprimen las arritmias ventriculares asociadas a prolapso mitral, miocardiopatía hipertrófica o síndrome de QT largo congénito, en el que existe una inervación deficiente desde el ganglio estrellado derecho y un predominio de la actividad del izquierdo.

Esmolol y **flestolol** son dos β-bloqueantes de vida media muy corta (9 min), que pueden administrarse por vía IV en situaciones de urgencia con mínimo riesgo de producir cardiodepresión.

IV. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO III

En los últimos años, la demostración de que los antiarrítmicos de los grupos IA y IC aumentan la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo, unido al hecho de que la amiodarona había demostrado ser muy eficaz para prevenir o suprimir las taquiarritmias ventriculares graves, ha desviado la atención hacia los antiarrítmicos del grupo III, es decir, aquellos que prolongan la duración del potencial de acción (el intervalo QT del ECG) y del período refractario efectivo a concentraciones a las que apenas si modifican la velocidad de conducción intracardíaca. En la actualidad existen numerosos fármacos del grupo III en desarrollo, cuya utilidad clínica aún es desconocida (dofetilida, ambasilida, tedisamilo, sematilida, almokalant, risotilida, clofilio y E4031).

1. Amiodarona

Es un derivado yodado benzofuránico (fig. 38-9) que presenta propiedades antiarrítmicas, vasodilatadoras y antianginosas. La acción antiarrítmica de la amiodarona es múltiple, ya que bloquea diversas corrientes de salida de K^+ (grupo III), la I_{Na} (grupo I) y la I_{Ca} (grupo IV), exhibe propiedades vasodilatadoras y antianginosas y, además, a altas dosis bloquea de forma no competitiva los α y β-adrenoceptores (grupo II).

1.1 Propiedades farmacológicas

Los efectos de la amiodarona varían según la vía, oral o IV, de administración y la duración del tratamiento (tablas 38-2 y 38-3). En *tratamientos agudos* y tras su administración por vía IV, la amiodarona prolonga el período refractario y deprime la velocidad de conducción a través del nodo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias, tanto en sentido anterógrado como retrógrado. Estos efectos explican su gran efectividad en el tratamiento de taquicardias supraventriculares.

En *tratamientos crónicos* disminuye la frecuencia sinusal y prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario de todos los tejidos cardíacos (prolonga el intervalo QT). Esta prolongación, que persiste a cualquier frecuencia de estimulación, es más marcada en aquellas fibras que tienen una duración más corta (fibras musculares auriculares y ventriculares) y menos marcada en las fibras de Purkinje, que presentan una duración más prolongada. El resultado es que la amiodarona uniformiza más la duración del potencial de acción y del período refractario ventricular, y dificulta la aparición de arritmias por reentrada. Esta prolongación uniforme de la duración del potencial de acción, unida a su capacidad para bloquear la I_{Ca} y a sus propiedades β-bloqueantes podrían explicar por qué la incidencia de *torsades de pointes* es menor con la amiodarona que con otros antiarrítmicos de los grupos IA y III que producen una prolongación similar del intervalo QT.

El bloqueo β-adrenérgico y de la I_{Ca} explican por qué la amiodarona deprime la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tardíos. Sin embargo, al prolongar la duración del potencial de acción, facilita la aparición de pospotenciales tempranos y de *torsades de pointes.*

La amiodarona presenta una alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+ y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca (prolonga el QRS), a la vez que aumenta el umbral de fibrilación ventricular. Estos efectos son más evidentes en pacientes con taquiarritmias que en ritmo sinusal y en el miocardio isquémico-despolarizado que en el seno circundante.

La amiodarona es un vasodilatador periférico y coronario. Esta acción vasodilatadora, secundaria al bloqueo de la I_{Ca} y de los α-adrenoceptores, unida a la bradicardia y a la disminución de la poscarga, conduce a una reducción de las demandas miocárdicas de O_2, es decir, la amiodarona exhibe también propiedades antianginosas en el miocardio isquémico.

Por sus acciones β-bloqueantes y bloqueantes de la I_{Ca}, la amiodarona tiende a deprimir la contractilidad; sin embargo, al prolongar la duración del potencial de acción, aumenta el tiempo durante el cual penetra Ca^{2+} a la célula a través de los canales de tipo L y por su acción vasodilatadora reduce la poscarga. El resultado final de estas acciones opuestas es que la amiodarona oral apenas si modifica el volumen minuto, lo que representa un efecto beneficioso adicional en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares en pacientes con infarto de miocardio y baja fracción de eyección.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe de forma lenta e irregular (tabla 38-4) y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 3-7 horas (5-10 min por vía IV). Se une en el 95 % a proteínas plasmáticas y por su gran liposolubilidad se acumula lentamente en el tejido graso, pulmón, miocardio y músculo esquelético, donde se alcanzan niveles estables al cabo de 1-3 semanas. Esta amplia distribución explica por qué es necesario utilizar dosis de sobrecarga al comienzo del tratamiento a fin de acortar el tiempo necesario para saturar sus depósitos tisulares y obtener el efecto antiarrítmico lo antes posible; si no se utilizan dosis de sobrecarga, sus efectos tardan unas 2-3 semanas en aparecer. Casi el 100 % de la amiodarona se biotransforma a nivel hepático, produciendo diversos metabolitos activos (N-desetilamiodarona) que se eliminan fundamentalmente por vía biliar. Su alta fijación tisular explica la prolongada semivida de la amiodarona (28-110 días) y por qué pueden detectarse amiodarona y sus metabolitos en orina incluso 9 meses después de suspender el tratamiento. La semivida se prolonga en cardiopatías y tras tratamientos crónicos.

1.3. Reacciones adversas

El tratamiento crónico produce una alta incidencia de reacciones adversas, debiendo recordar que, por su prolongada semivida, persisten meses después de suspender el tratamiento. Se han descrito reacciones adversas digestivas (estreñimiento, anorexia y náuseas), neurológicas (neuropatías, cefaleas, mareos, temblor y debilidad muscular), alteraciones del sueño (insomnio y pesadillas) y cutáneas (fotosensibilidad, eritemas, melanodermitis y pigmentación gris-azulada de la piel que desaparece 12-18 meses después de suspender el tratamiento). La amiodarona inhibe la conversión de T_4 en T_3, disminuyendo los niveles de T_3, a la vez que aumentan los de T_3 inversa (v. cap. 53) apareciendo en el 3-5 % de los pacientes cuadros de hipo/hipertiroidismo. Pueden aparecer microdepósitos corneales de lipofuscina en la mayoría de los enfermos que reciben un tratamiento crónico; estos depósitos desaparecen al suspender el tratamiento y pueden ser responsables de la aparición de halos o visión borrosa en el 10 % de los pacientes. Aparecen neumonitis y fibrosis pulmonar intersticial en el 5-20 % de los pacientes que reciben 400-800 mg/día, cuadros que revierten tras la supresión del tratamiento, pero que en ocasiones obligan al tratamiento con corticoides.

A dosis altas puede producir alteraciones neurológicas (ataxia y cuadros extrapiramidales), hepatotoxicidad (cirrosis, hepatitis e incremento de transaminasas) y cardiovasculares (hipotensión, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, bloqueos intracardíacos y taquicardias ventriculares-*torsades de pointes*). Por ello se administrará con precaución en enfermos con bradicardia marcada, bloqueo AV avanzado (a menos que se haya implantado un marcapaso) y prolongación del QT (> 440 mseg). Aunque la amiodarona puede administrarse en pacientes con infarto de miocardio y depresión previa de la función ventricular, en algunos puede agravar esta depresión, lo que se atribuye a sus acciones simpaticolíticas y bloqueantes de los canales de Ca^{2+}.

Por todo lo anterior se recomienda realizar exámenes periódicos de la función pulmonar, tiroidea, hepática y oftalmológicos durante el tratamiento con amiodarona, así como controlar los niveles plasmáticos de K^+ y la frecuencia sinusal, ya que la hipopotasemia y la bradicardia facilitan la aparición de *torsades de pointes.*

1.4. Interacciones farmacológicas

Inhibe el metabolismo e incrementa los niveles plasmáticos de digoxina, quinidina, procainamida, flecainida, fenitoína, diltiazem y anticoagulantes orales; por ello se recomienda reducir la dosis de estos fármacos a la mitad cuando se asocian a amiodarona. Su asociación a β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión de la función ventricular. La amiodarona no se asociará a fármacos que también prolongan el QTc (sotalol, fármacos antiarrítmicos del grupo IA, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, tiazidas, terfenadina, astemizol, ketoconazol y probucol), ya que ello aumenta el riesgo de aparición de *torsades de pointes.*

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Es uno de los fármacos más eficaces tanto frente a taquiarritmias supraventriculares como ventriculares (tabla 38-3). Se utiliza también para revertir el flúter y la fibrilación auriculares a ritmo sinusal y para prevenir las recurrencias de la fibrilación auricular. Su capacidad para deprimir la conducción a través del nodo AV y de las vías accesorias explica su gran efectividad en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares) y de la unión AV, así como para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquiarritmias supraventriculares y síndrome de WPW. También es muy eficaz en el tratamiento de taquiarritmias ventriculares graves refractarias a otros tratamientos, habiéndose observado que a diferencia de los antiarrítmicos de los grupos I y IV, no aumenta, o incluso disminuye, la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio o paro cardíaco previo. Por vía oral se administra a la dosis de 200-800 mg/día, pauta que puede estar precedida durante 1-3 semanas de tratamiento de una dosis de sobrecarga de 800-1.600 mg repartidos en 2-4 dosis diarias (tabla 38-5).

2. Sotalol

Es un bloqueante β-adrenérgico no selectivo que bloquea la I_{Kr} y, como consecuencia, prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario en todos los tejidos cardíacos, es decir, presenta propiedades de los grupos II y III.

A dosis terapéuticas, deprime ligeramente la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal provocado por las catecolaminas en células cardíacas isquémicas-despolarizadas. Sin embargo, al prolongar la duración del potencial de acción cardíaco, no suprime, o incluso puede aumentar la amplitud de los pospotenciales tardíos.

No deprime la I_{Na}, por lo que no modifica la excitabilidad o la velocidad de conducción intraauricular o intraventricular (no modifica el QRS). Sin embargo, prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario auricular, ventricular (prolonga el intervalo QTc), del nodo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias AV, tanto en sentido anterógrado como retrógrado. A nivel ventricular, esta prolongación es más acusada en el miocardio isquémico que en el sano, lo que facilita una recuperación de la excitabilidad ventricular más homogénea y dificulta o suprime las arritmias por reentrada. Como otros β-bloqueantes, presenta propiedades antianginosas y antihipertensoras; sin embargo, a diferencia de aquéllos, a dosis terapéuticas, el sotalol apenas si deprime la contractilidad miocárdica.

Se absorbe bien por vía oral (tabla 38-4), alcanzando por esta vía niveles plasmáticos máximos al cabo de 2-3 horas. No se une a proteínas plasmáticas y se biotransforma en el 25 % a nivel hepático, mientras que el 75 % de la dosis administrada se elimina por vía renal sin biotransformar. Su semivida es variable (12 horas) y se encuentra aumentada en pacientes con insuficiencia renal.

Su incidencia es menor que con otros β-bloqueantes. Produce menor depresión de la contractilidad cardíaca que éstos, pero al prolongar el intervalo QT, puede producir taquiarritmias ventriculares graves *(torsades de pointes).* Su uso está contraindicado en pacientes con asma, hipotensión, bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca sintomática.

Su efectividad clínica es similar a la de la amiodarona, siendo más efectivo que otros β-bloqueantes en el tratamiento y conversión a ritmo sinusal de taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares). Por deprimir la conducción a través del nodo AV y de las vías accesorias, es útil en el tratamiento de las taquicardias por reentrada intranodal y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares o con síndrome de WPW y fibrilación auricular. El sotalol también es efectivo en el tratamiento de taquiarritmias ventriculares, aunque a diferencia de otros β-bloqueantes, no reduce la mortalidad postinfarto de miocardio.

V. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IV: BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Estos fármacos bloquean la I_{Ca}, que a nivel cardíaco es responsable del acoplamiento excitación-contracción, de la despolarización de los nodos SA y AV, del mantenimiento de la fase 2 del potencial de acción y del tono vascular coronario. Todos estos fármacos presentan propiedades antihipertensoras y antianginosas (v. caps. 37, 39 y 40). Además, el verapamilo y el diltiazem, pero no las dihidropiridinas, exhiben acciones antiarrítmicas.

1. Mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos

Al igual que los canales de Na^+, los canales de Ca^{2+} de tipo L presentan 3 estados conformacionales: reposo, ac-

tivo e inactivo (v. cap. 37). A niveles comprendidos entre –50 y –30 mV los canales de Ca^{2+} se encuentran en estado de reposo. Se activan de forma transitoria cuando el potencial de membrana se despolariza por encima de –20 mV y a continuación se inactivan, si bien los procesos de activación e inactivación son mucho más lentos que los de la I_{Na}. El verapamilo y el diltiazem presentan una alta afinidad por los estados activo y/o inactivo, y prolongan la reactivación del canal de Ca^{2+}, por lo que el bloqueo de la I_{Ca} aumenta con la frecuencia de estimulación (en estas condiciones, los canales están más tiempo en estado inactivo y disminuye el intervalo diastólico). Esto explica por qué a concentraciones terapéuticas estos fármacos apenas modifican la conducción AV en ritmo sinusal, pero la deprimen si existen taquicardias supraventriculares o por reentrada intranodal.

El verapamilo y el diltiazem no modifican la excitabilidad, la velocidad de conducción (intervalo QRS del ECG) o el período refractario auricular o ventricular (tablas 38-2 y 38-3), ya que en estos tejidos se generan potenciales de acción Na^+-dependientes. A la altura de los nodos SA y AV, que generan potenciales Ca^{2+}-dependientes, aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica, disminuyen la frecuencia sinusal y suprimen el automatismo de la unión AV. A las dosis habituales, verapamilo y diltiazem no alteran, o disminuyen muy poco, la frecuencia sinusal en pacientes hipertensos o anginosos, ya que su acción depresora directa sobre el nodo SA es contrarrestada por su potente acción vasodilatadora que aumenta por vía refleja el tono simpático cardíaco. Sin embargo, a dosis altas o en pacientes con disfunción sinusal previa, ambos fármacos pueden producir bradicardia e incluso asistolia. También suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos. En el nodo AV, prolongan el período refractario y disminuyen la conducción a través de él (prolongan el intervalo PR), siendo el verapamilo más potente a este respecto que el diltiazem.

También deprimen la contractilidad y el volumen minuto cardíaco, pero ambos efectos se contrarrestan en parte por su acción vasodilatadora arteriovenosa, que disminuye la poscarga. Sin embargo, en pacientes con depresión previa de la función ventricular o en aquellos en que los reflejos simpáticos están parcialmente inhibidos (p. ej., durante el tratamiento con β-bloqueantes) o cuando se administran a altas dosis, verapamilo y diltiazem pueden precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca. Ambos fármacos aumentan el flujo coronario y disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 (reducen la poscarga, la frecuencia y la contractilidad cardíacas), lo que podría explicar su efectividad en el tratamiento de arritmias asociadas a la cardiopatía isquémica.

3. Reacciones adversas

Las de carácter general están descritas en el capítulo anterior. Además, potencian la bradicardia y la depresión de la contractilidad producida por los antiarrítmicos de los grupos I y II, así como la depresión de la conducción AV producida por digoxina y β-bloqueantes. También aumentan la digoxinemia, por lo que si se asocian a digoxina la dosis de ésta debe reducirse a la mitad. El verapamilo no se utilizará en pacientes con flúter o fibrilación auriculares asociado a síndrome de WPW con conducción anterógrada por el nodo AV ya que puede acelerar la conducción retrógrada a través de la vía accesoria y aumentar de forma peligrosa la frecuencia ventricular.

4. Aplicaciones terapéuticas

El verapamilo es fármaco de elección en el tratamiento de taquicardias supraventriculares por reentrada que involucran el nodo AV y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con flúter o fibrilación auriculares (tabla 38-4). También puede ser útil en el tratamiento de la taquicardia auricular multifocal asociada a la aparición de actividad desencadenada. Sin embargo, es poco efectivo para revertir a ritmo sinusal el flúter o la fibrilación auriculares.

El verapamilo y el diltiazem son poco eficaces en arritmias ventriculares, excepción hecha de la taquicardia ventricular monomórfica con morfología de bloqueo de rama derecha y desviación del eje hacia la izquierda, que aparece en pacientes jóvenes sin cardiopatía. Existen datos de que, por sus acciones antianginosas, también pueden suprimir algunas arritmias ventriculares que aparecen en pacientes con cardiopatía isquémica.

VI. OTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

1. Adenosina

Este nucleósido púrico endógeno cuando estimula sus receptores A_1 cardíacos activa una corriente de salida de K^+ e inhibe la entrada de Ca^{2+} estimulada por el AMPc. El aumento de la salida de K^+ hiperpolariza el potencial de membrana de los nodos SA y AV e inhibe su actividad automática, mientras que en las células auriculares acorta la duración del potencial de acción; la inhibición de la entrada de Ca^{2+} también deprime la frecuencia de las células del nodo SA y la velocidad de conducción a través del nodo AV, a la vez que prolonga el período refractario de éste. Administrada por vía IV produce una rápida elevación de la presión arterial seguida de hipotensión y taquicardia. La adenosina es rápidamente captada en eritrocitos y células endoteliales, siendo su semivida de menos de 10 seg. Por este motivo, se administra por vía IV en forma de bolo.

La adenosina produce cefaleas, náuseas, enrojecimiento cutáneo, opresión torácica, bradicardia o asistolia y bloqueo AV completo; estas reacciones no suelen ser peligrosas, dada su corta semivida. Sin embargo, en pacientes asmáticos puede producir disnea o broncospasmo que persisten durante 30 min. Por todo lo anterior, la adenosina debe administrarse en medio hospitalario. Está contraindicada en pacientes con asma, enfermedad del nodo del seno y bloqueo AV avanzado y se administrará con precaución en pacientes con fibrilación auricular y una vía accesoria, ya que puede acelerar la conducción por esta vía.

El dipiridamol inhibe la degradación de la adenosina, por lo que si se asocian, la dosis de adenosina debe reducirse a la mitad. Igual sucede

si el paciente recibe β-bloqueantes o verapamilo. Las xantinas (cafeína, teofilina y aminofilina) bloquean los receptores de la adenosina y suprimen sus acciones.

Por su acción rápida, selectiva y de corta duración, es el fármaco de elección en el tratamiento de taquicardias supraventriculares por reentrada intranodal y en la reentrada AV asociada a un síndrome de WPW. Se administra en un bolo IV de 3 mg, que puede seguirse de otro de 6 mg y otro de 12 mg si al cabo de 1-2 min no ha suprimido la arritmia.

2. Sales de potasio y de magnesio

La hipopotasemia aumenta el automatismo de los marcapasos ectópicos y provoca la aparición de pospotenciales tempranos, por lo que predispone a la aparición de arritmias ventriculares *(torsades de pointes);* además, la hipopotasemia facilita la aparición de signos de intoxicación digitálica. En estas circunstancias, el riesgo arritmogénico puede controlarse administrando sales de K^+ o diuréticos ahorradores de K^+ si la hipopotasemia aparece en pacientes que reciben dosis altas de diuréticos tiazídicos o del asa. La hiperpotasemia cursa con depresión de los marcapasos cardíacos y de la conducción a través del nodo AV. Por lo tanto, es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de K^+ a fin de evitar la aparición de arritmias asociadas a hipo o hiperpotasemia.

La administración IV de sales de Mg^{2+} ha sido utilizada en el tratamiento de *torsades de pointes,* en la fase aguda del infarto de miocardio y en la intoxicación digitálica (en este caso, la hipomagnesemia se asocia a una diuresis excesiva producida por diuréticos tiazídicos o del asa).

VII. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

1. Efectos proarrítmicos de los fármacos antiarrítmicos

El mayor problema que plantea la utilización de antiarrítmicos es la posibilidad de que puedan generar o agravar arritmias cardíacas. El problema se magnifica si se piensa que el riesgo de efectos proarrítmicos es mayor en los pacientes que más podrían beneficiarse de los antiarrítmicos (p. ej., con cardiopatía isquémica, trastornos de la conducción intracardíaca o disfunción ventricular).

Los antiarrítmicos de los grupos IA y III prolongan la duración del potencial de acción (QTc > 440 mseg) y facilitan la aparición de pospotenciales tempranos y de una forma de taquicardia polimórfica ventricular denominada *torsades de pointes* que pone en grave peligro la vida del enfermo. La prolongación del QTc es más marcada a frecuencias cardíacas lentas y en pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o hipocalcemia. El tratamiento exige corregir las alteraciones electrolíticas, suprimir aquellos fármacos que prolongan el intervalo QTc (antiarrítmicos de los grupos IA y III, tiazidas, diuréticos del asa, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, eritromicina, terfenadina, astemizol, probucol y ketoconazol) y acortar la duración del potencial de acción (mantener una frecuencia ventricular de 90 lat./min con un marcapaso o administrando isoprenalina por vía IV). La administración IV de sales de Mg^{2+}, el verapamilo o el diltiazem también pueden ser eficaces en algunos pacientes.

Los antiarrítmicos que producen un marcado bloqueo de la I_{Na} (grupo IC y, en menor grado, el IA) pueden producir taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas. Ello es debido al hecho de que producen una depresión crítica de la excitabilidad y de la velocidad de conducción del impulso en zonas del corazón en que ambos parámetros ya estaban parcialmente inhibidos, por lo que el impulso cardíaco alcanzaría la zona donde se inició la recirculación cuando ésta ha recuperado su excitabilidad, provocando o facilitando paradójicamente la reentrada del impulso cardíaco. En otras ocasiones, la depresión de la velocidad de conducción podría explicar la aparición de nuevas áreas de bloqueo unidireccional que, de nuevo, facilitan la reentrada del impulso cardíaco. La reentrada se ve favorecida porque la depresión de la velocidad de conducción aparece a dosis a las que la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo apenas se modifican.

Puesto que los mecanismos responsables de las acciones pro y antiarrítmicas son los mismos y los efectos proarrítmicos aparecen con cualquier dosis, la mejor forma de eliminar el riesgo de proarritmia es que el médico recuerde que cualquier antiarrítmico puede producirlos.

2. Elección de un fármaco antiarrítmico

El tratamiento de una arritmia es un proceso complicado. Para alcanzar éxito, es preciso tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) La existencia de una arritmia exige suprimir cualquier factor que facilite su aparición: café, tabaco, alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia e hipomagnesemia) o fármacos que puedan causarla (antiarrítmicos, digoxina, terfenadina, diuréticos, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa, teofilina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y diuréticos). También se ha de realizar un tratamiento específico de cualquier cardiopatía que constituya el sustrato anatómico de la arritmia (isquemia, hipertrofia, dilatación, fibrosis e hipertiroidismo), algo que no siempre es posible.

b) Las arritmias presentan importantes fluctuaciones a lo largo del tiempo, por lo que es posible que el paciente presente etapas en que está asintomático, que serían erróneamente atribuidas a la eficacia del antiarrítmico. Por lo tanto, se debe disponer de un sistema de evaluación (registro de Holter y prueba de ejercicio) que permita valorar sin errores la efectividad del tratamiento.

c) Se ha de identificar el origen y el posible mecanismo electrofisiológico implicado en la génesis de la arritmia, así como evaluar su posible repercusión hemodinámica y su riesgo de degenerar en fibrilación ventricular. Ello permitiría seleccionar el antiarrítmico más idóneo. La administración de verapamilo en una arritmia falsamente diagnosticada de taquicardia supraventricular puede producir hipotensión y paro cardíaco.

d) La mera presencia de una arritmia no implica que ésta deba tratarse. Las arritmias benignas que no producen síntomas o alteraciones hemodinámicas no deberían tratarse ya que los antiarrítmicos sólo ofrecen un aumento de reacciones adversas. Por el contrario, en arritmias sintomáticas (palpitaciones, mareos, disnea, angina o desmayo) que interfieren con la vida diaria o en arritmias malignas que ponen en serio peligro la vida del paciente, los antiarrítmicos están indicados con el objetivo de mantener el ritmo sinusal y suprimir la sintomatología, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia. La elección del tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas y de la naturaleza y mecanismos arritmogénicos implicados, pero siempre hay que tener presente el posible beneficio-riesgo que conlleva la administración de un antiarrítmico en un paciente determinado.

e) Se debe evaluar si el tratamiento farmacológico ofrece ventajas sobre otras formas de tratamiento (p. ej., maniobras vagales, ablación, cirugía, marcapaso o desfibrilador implantable). En pacientes resucitados tras un episodio de fibrilación ventricular, el desfibrilador implantable es de elección, mientras que en pacientes con síndrome de WPW lo es la ablación y no la administración de un antiarrítmico. La mayoría de los fármacos deprimen la contractilidad miocárdica, lo que contraindica su uso en taquiarritmias ventriculares graves que cursan con mala función ventricular (p. ej., postinfarto de miocardio) y si reducen de forma excesiva la presión arterial, podrían agravar las arritmias asociadas a la cardiopatía isquémica. Tampoco debe olvidarse que modifican las propiedades electrofisiológicas de las células cardíacas, pudiendo no suprimir en ocasiones, sino incluso mantener la arritmia o provocar una nueva.

3. Asociaciones de los fármacos antiarrítmicos

Cuando el fármaco elegido no controla la arritmia o si la dosis que lo consigue produce una alta incidencia de reacciones adversas, se puede utilizar otro antiarrítmico o asociar al primero otro con propiedades distintas. La asociación de un fármaco del grupo IB + IA o IC potencia su

efectividad y permite reducir la dosis y la incidencia de efectos indeseables de cada uno de ellos. También es útil la asociación IB + III, ya que amiodarona y sotalol prolongan la duración del potencial de acción y el tiempo que el canal de Na^+ se encuentra en estado inactivo, que es por el que los fármacos del subgrupo IB presentan mayor afinidad. La asociación de un antiarrítmico del grupo IV (verapamilo) + IA (quinidina) o III (amiodarona) permite un mejor control de la frecuencia ventricular en pacientes con arritmias supraventriculares rápidas.

La asociación de IC + IA no es recomendable, ya que produce mayor depresión de la conducción intracardíaca y aumenta la incidencia de efectos proarritmogénicos. Aunque la asociación IA + III es muy efectiva, puede prolongar en exceso la duración del potencial de acción (el intervalo QTc) y facilitar la aparición de *torsades de pointes.* La asociación IB (IA) + II es útil en pacientes con historia de infarto de miocardio, mientras que la asociación IC + II conlleva una alta incidencia de bloqueo AV y una marcada depresión de la contractilidad cardíaca. No parece lógico que se asocien fármacos del grupo II con amiodarona o sotalol, ya que todos ellos poseen propiedades β-bloqueantes. Finalmente, la asociación II + IV o IC aumenta el riesgo de hipotensión, bradicardia, bloqueo AV y depresión de la contractilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide and flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.

Farré J, Moro C, eds. *Arritmias cardíacas: fundamentos y opciones terapéuticas.* Barcelona: Dúplex, 1992.

Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: Modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 387-423.

Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990; 81: 686-690.

Moro C, Hernández A, Lage J, Vivas E, Kanjhi M. Amiodarona en los 90. ¿A quién y a qué dosis? *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 272-284.

Nattel S. Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status and clinical relevance. *Drugs* 1991; 41: 672-701.

Singh BN. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact. *Eur Heart J* 1993; 14(supl H): 14-23.

Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos en los 90: un enfoque para el cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 183-194.

Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. New insights into the pharmacology of sodium channel blockers. *Eur Heart J* 1992; 13(supl F): 2-13.

Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851.

Teo KK, Yusuf S, Furberg D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-1595.

Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-147.

Woosley RL. Antiarrhythmic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 427-455.

Yusuf S, Teo KK. Approaches to prevention of sudden death: need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2 (supl): S233-S239.

39

Fármacos antihipertensores

J. Galiana y *M. Gil*

I. INTRODUCCIÓN

Aunque a veces ha sido considerada una «enfermedad asintomática» o un parámetro físico definido más o menos arbitrariamente, no cabe la menor duda de que la hipertensión se puede considerar una entidad nosológica bien definida y de valor pronóstico incuestionable. Las consecuencias médicas de no tratarla, consideradas en términos de tasas de mortalidad y morbilidad, se manifiestan dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general. Así pues, lo que se pretende mejorar con el empleo de los agentes antihipertensores es la disminución de esta probabilidad de padecer estos riesgos, más que el tratamiento propiamente dicho de una condición sintomática específica. En otras palabras, un fármaco antihipertensor no es simplemente un agente hipotensor con un perfil asumible de efectos adversos. Tiene que ser capaz de modificar el curso natural del estado hipertensivo y prevenir las complicaciones de la hipertensión, razón principal del tratamiento. En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de fallecimientos (próximas al 50 % de todas las causas de muerte), por lo que un abordaje de los principales factores de riesgo relacionados —modificaciones de estilos de vida insanos que conducen a la obesidad, moderación en la ingesta de sodio y alcohol, tabaquismo e hipertensión— se presenta como una necesidad terapéutica de primer orden.

El tratamiento médico de la hipertensión se inicia con la introducción de los simpaticolíticos y bloqueantes ganglionares en la década de los cincuenta. Posteriormente se introduce el empleo de los diuréticos tiazídicos e hidralazina, conociéndose a partir de entonces una sucesiva e ininterrumpida serie de fármacos hipotensores dotados de mecanismos de acción diversos, eficacia generalmente similar y de reacciones adversas diferentes. En efecto, los distintos fármacos antihipertensores tienen que dar lugar, finalmente, a una reducción del gasto cardíaco, una disminución de las resistencias periféricas o, en mayor o menor grado, ambos efectos simultáneamente. Puesto que los mecanismos posibles para obtener cualquiera de estas acciones son múltiples, resulta obvio que la gama de efectos colaterales pueda ser muy diversa, como de hecho ocurre. Con el transcurso del tiempo y por la evolución de los criterios terapéuticos acordes con el desarrollo de la Farmacología, numerosos fármacos han perdido su vigencia, por lo que no recibirán en este capítulo más que una referencia breve. Así ocurre con los agentes hipotensores denominados «de acción central», con los «bloqueantes periféricos de la neurona adrenérgica» y con la mayor parte de los «vasodilatadores directos».

Durante muchos años, se había pensado que la elevación de la presión diastólica tenía mayor significación que la elevación de la presión sistólica, en orden a determinar mayores riesgos de enfermedad cardiovascular. En la actualidad, sin embargo, se acepta que una elevación mantenida de la presión sistólica tiene, al menos, tanta importancia como la atribuida a la diastólica. Por ello, actualmente se define la hipertensión como una elevación mantenida de las cifras tensionales diastólicas y sistólicas por encima de 90 y 140 mm Hg, respectivamente. Los distintos niveles de gravedad —estadios 1, 2, 3 y 4— se correlacionan con cifras tensionales diastólicas y sistólicas progresivamente elevadas (tabla 39-1). Otras clasificaciones consideran asimismo el grado de repercusión visceral que se asocia a la elevación de cifras tensionales. Estas consideraciones pueden constituir una ayuda para la selección adecuada del antihipertensor idóneo para un paciente concreto.

Existen cinco grandes grupos de fármacos antihipertensores de interés destacado, a saber: diuréticos, bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas del calcio, bloqueantes α-adrenérgicos periféricos e inhibidores de la enzima con-

Tabla 39-1. Grados de hipertensión arterial según valores tensionales en mayores de 18 años

	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal elevada	130-139	85-89
Hipertensión		
Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
Estadio 4 (muy grave)	≥ 210	≥ 120

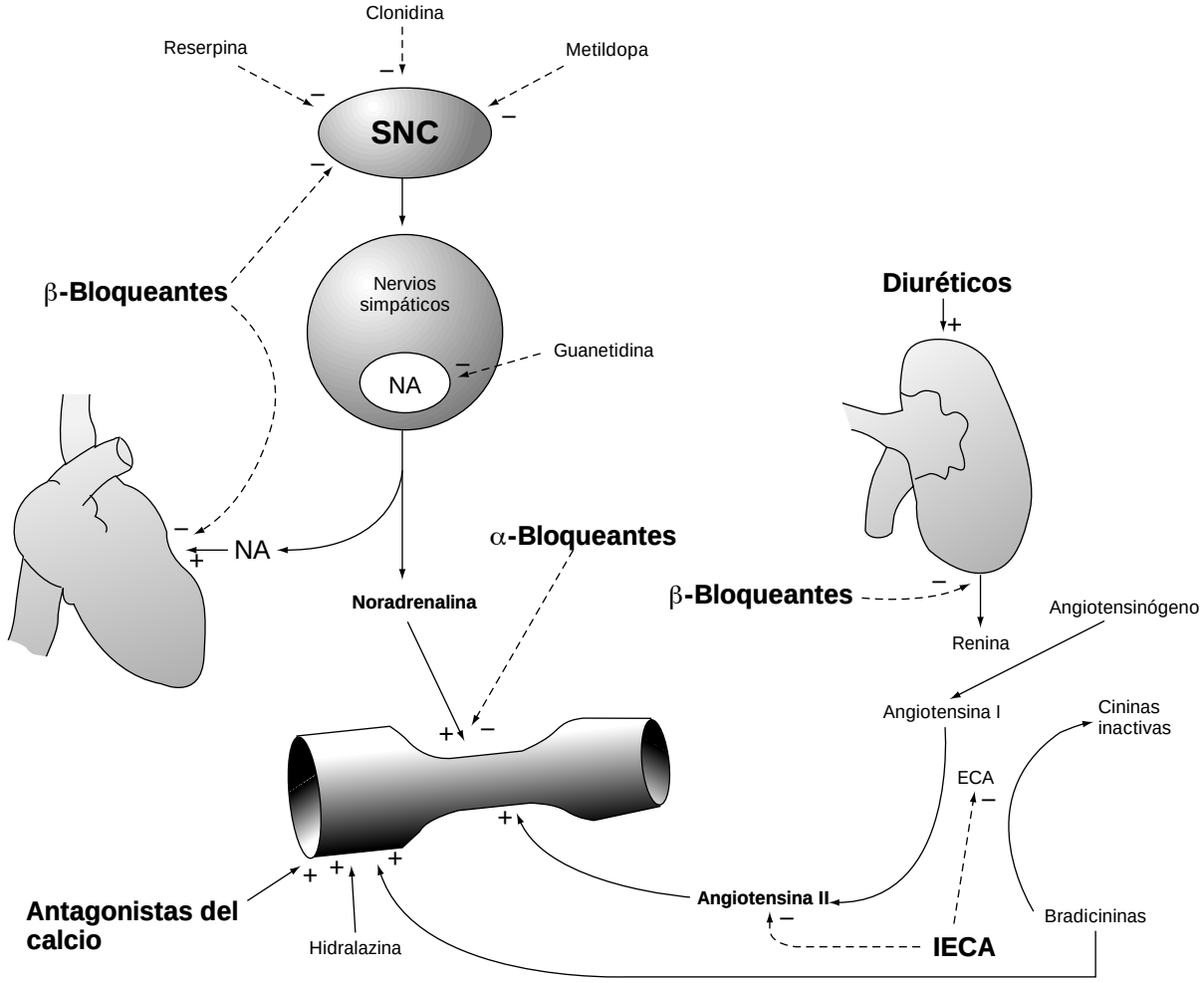


Fig. 39-1. Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: acción inhibidora.

vertidora de la angiotensina. Numerosos fármacos exhiben también propiedades antihipertensoras de interés, pero quedan relegados a una categoría menor desde el punto de vista terapéutico. Todos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y/o las resistencias vasculares periféricas por mecanismos de acción no siempre suficientemente conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial (fig. 39-1). Así, por ejemplo, algunos fármacos que actúan sobre el corazón o sistema vascular también pueden ejercer alguna actividad a la altura del SNC o por el sistema endocrino. Otros, por el contrario, ejercen su acción principal sobre el medio interno, equilibrio hidroelectrolítico o metabolismo, y los cambios vasculares o cardíacos son una consecuencia de dicha acción. Para mayor complejidad, no pocos mecanismos desencadenan fenómenos adaptativos, razón por la cual estos mecanismos y, más aún, los efectos que desencadenan pueden ser diferentes si se consideran a corto o a largo plazo. Este hecho es de gran relevancia para estos fármacos, toda vez que su empleo, generalmente, se supone que ha de ser crónico.

II. FÁRMACOS DIURÉTICOS

Los diuréticos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las **tiazidas** y su derivado, la **clortalidona,** y los **diuréticos del asa** (tabla 39-2). Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, unos y otros actúan de manera diferente a nivel renal (v. cap. 47). En lo que se refiere a la acción antihipertensora, la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto (creatinina sérica menor de 2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min), mientras que los diuréticos del asa incluso pueden actuar con función renal disminuida. La acumulación de ácidos orgánicos endógenos en la insuficiencia renal da lugar a un bloqueo del propio transporte tiazídico en el túbulo proximal, con pérdida de la respuesta.

Las tiazidas interfieren en el transporte de sodio en el segmento de dilución cortical de la nefrona, incrementando la eliminación de sodio, cloruros y agua; asimismo

Tabla 39-2. Dosis de los diuréticos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

	Dosis diaria (mg)
Tiazidas y análogos	
Bendroflumetiazida	2,5-5
Clopamida	1-2
Clorotiazida	125-500
Clortalidona	12,5-50
Hidroclorotiazida	12,5-50
Indapamida	2,5-5
Metolazona	2,5-5
Politiazida	1-2
Quinetazona	50
Triclormetiazida	2-4
Xipamida	10-20
Diuréticos del asa	
Bumetanida	1
Furosemida	20-40
Torasemida	5
Ahorradores de potasio	
Amilorida	5-10
Espironolactona	25-100
Triamtereno	50-150

aumenta la excreción de potasio, magnesio, fosfatos, bromuros y yodo. De forma paralela, se produce un descenso tensional dosis-dependiente, hasta un máximo de 30 mg/día de hidroclorotiazida —o equivalente—, dosis por encima de la cual no se obtienen efectos hipotensores proporcionados. Este descenso tensional se atribuye inicialmente a la disminución del volumen extracelular, del volumen plasmático y del gasto cardíaco, parámetros que descienden respecto a los valores iniciales. Sin embargo, la administración continuada durante semanas lleva hacia una recuperación, no total, de los valores previos. Las resistencias vasculares periféricas disminuyen y por ello se tiende a restaurar el valor previo de gasto cardíaco e incluso aumenta moderadamente. La acción antihipertensiva, en definitiva, se atribuye a la dilatación arteriolar y consiguiente disminución de resistencias periféricas, por disminución del contenido celular en sodio y disminución de la excitabilidad.

Los diuréticos, en estudios clínicos controlados y a largo plazo, han demostrado ser capaces de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, así como todas las causas de mortalidad. Incluso en estudios clínicos que incluyen evaluaciones ecocardiográficas se ha demostrado que la clortalidona disminuye la masa ventricular izquierda. Este efecto disminuidor de la hipertrofia ventricular izquierda, descrito en pacientes jóvenes y ancianos, completa la gama de acciones que hacen de este grupo la base del tratamiento antihipertensor, en monoterapia o en esquemas de tratamiento combinado con otros agentes.

La hidroclorotiazida y la clortalidona se utilizan comúnmente, por su eficacia antihipertensora, a dosis notablemente inferiores a las propuestas hace años. Dosis inferiores a 25 mg/día presentan una incidencia muy baja de efectos adversos. Entre éstos destaca la producción de trastornos electrolíticos, como hipocaliemia e hipomagnesemia, y metabólicos, como hiperuricemia e intolerancia a la glucosa probablemente relacionada con la hipocaliemia. Desde hace años también se ha descrito que el empleo de diuréticos a dosis elevadas altera negativamente el perfil lipídico, en el sentido de incrementar las tasas de colesterol y triglicéridos. Este efecto puede ser atribuido a un aumento de la producción hepática, tal vez por reducción en la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, numerosos estudios clínicos controlados más recientes demuestran que, a dosis bajas y en administración crónica, todos los efectos electrolíticos y metabólicos no tienen lugar o resultan irrelevantes.

Los diuréticos **ahorradores de potasio** espironolactona y amilorida poseen una actividad antihipertensora moderada. La propiedad de reducir la eliminación renal de iones K^+ parece que produce mejores efectos que el suplemento de K^+ sobre las concentraciones celulares de éste. Por ello se utilizan ampliamente como medicación combinada con las tiazidas y análogos en el tratamiento de la hipertensión.

Entre los efectos indeseables más comúnmente descritos para ambos fármacos destaca: sensación de cansancio, cefaleas, trastornos gastrointestinales, hipercaliemia, esto último especialmente en pacientes renales. Son conocidos asimismo los efectos endocrinológicos de la espironolactona, ginecomastia y trastornos menstruales (v. cap. 47).

III. BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Los fármacos bloqueadores de los β_1-adrenoceptores han mostrado utilidad terapéutica en un amplio número de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad isquémica coronaria, la hipertensión y, en algunos casos, el fallo cardíaco crónico (v. caps. 16, 36, 38 y 40). En su empleo como antihipertensores, desde el inicio de los años setenta, se ha puesto de manifiesto su utilidad para la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso. Se trata de un grupo de medicamentos sobre el cual existe una amplia experiencia clínica, habiéndose consolidado como una de las opciones de entrada para el tratamiento antihipertensor. A pesar de ello, el mecanismo por el cual los β-bloqueantes presentan esta acción antihipertensora no está plenamente dilucidado.

Los β-bloqueantes disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco. Ello pone en marcha un reflejo, mediante barorreceptores, que tiende a incrementar las resistencias vasculares periféricas, a pesar

de lo cual la tensión arterial desciende. Estos cambios precoces son más evidentes con los β-bloqueantes desprovistos de actividad simpaticomimética intrínseca. Cuando la administración se mantiene durante períodos prolongados, persiste la acción hipotensora y bradicardizante. Este efecto es de instauración gradual, así como su desaparición, una vez que el tratamiento se retira. Esta evolución temporal del efecto representa una gran ventaja, al permitir mayor separación entre las tomas y por ende un cumplimiento más fácil del tratamiento.

La acción antihipertensora participa de varios componentes. Para algunos, el efecto cardíaco β-bloqueante propiamente dicho (v. cap. 16) puede ser el de mayor relevancia. Sin embargo, la actividad hiporreninémica, con la disminución consecuente de la actividad angiotensina II, así como los efectos sobre el SNC —en el sentido de atenuar la activación adrenérgica— también pueden ser relevantes, especialmente para los preparados más liposolubles, como el propranolol. No obstante, habida cuenta que la eficacia antihipertensora es compartida por todos los β-bloqueantes, independientemente del grado de presentación de otras propiedades (liposolubilidad, propiedades estabilizadoras de membrana y actividad simpaticomimética intrínseca), el bloqueo de los receptores β_2 a nivel cardiovascular resulta la explicación más plausible de la acción antihipertensora.

Producen regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso tratado durante períodos prolongados; sin embargo, en el momento actual la importancia pronóstica y patógena de este efecto, sobre el cual ha habido un interés creciente, está por dilucidar.

Los β-bloqueantes con mayor actividad simpaticomimética intrínseca son carteolol, alprenolol, penbutolol, oxprenolol, pindolol y acebutolol. Los efectos cardíacos y hemodinámicos, así como los referidos a la circulación periférica, varían según el grado de capacidad de estimulación parcial de los propios β-adrenoceptores. Desde un punto de vista teórico, si ha de utilizarse un β-bloqueante, esta propiedad puede representar una ventaja en pacientes con bradicardia, insuficiencia congestiva o enfermedad vascular periférica. Asimismo, los efectos metabólicos a largo plazo son menos intensos. Sin embargo, las diferencias relativas a la regulación en el número de receptores que se han observado experimentalmente, debidas a la actividad intrínseca, no se han traducido en diferencias relevantes para el tratamiento del paciente hipertenso. Únicamente se ha constatado que la retirada brusca del β-bloqueante puede dar lugar a fenómenos de activación adrenérgica (fenómeno de rebote), con riesgos para el paciente coronario. Es posible que esta respuesta no sea homogénea para todos, en la medida en que guarde relación con cambios en la densidad de receptores.

En relación con el grado de selectividad por los receptores β_1, hay que considerar que no todos los preparados utilizados en clínica están dotados de una especificidad absoluta, por lo que se pueden considerar no selectivos o parcialmente selectivos. Evidentemente, los efectos adversos se asocian en mayor grado al bloqueo β_2. Se han descrito, entre otros, disminución del flujo sanguíneo renal de escasa significación clínica, hipertrigliceridemia, hipersecreción de insulina, activación de la glucogenólisis muscular que puede contribuir a causar astenia y cansancio, así como una disminución de la capacidad para realizar ejercicios. En cualquier caso, lo más destacable de su perfil indeseable lo representa su contraindicación en el paciente con asma, bronquitis crónica —por el riesgo de broncospasmo— y también la contraindicación, de entrada, en el paciente con insuficiencia cardíaca. Los β-bloqueantes también producen efectos indeseables a la altura del SNC caracterizados por manifestaciones psíquicas, trastornos del sueño, pesadillas, tendencia depresiva e impotencia. Estos efectos han sido descritos preferentemente tras el empleo del propranolol, sin que se hayan documentado suficientemente para todos los β-bloqueantes.

Si bien su eficacia en el tratamiento de la hipertensión a largo plazo se encuentra sólidamente establecida en monoterapia, al menos teóricamente se podría mejorar añadiendo un vasodilatador. Existen β-bloqueantes como el **labetalol** que están dotados además de propiedades α-bloqueantes, por lo que producen disminución de las resistencias vasculares sin reducción del gasto cardíaco. La actividad hipotensora es intensa y rápida, pero se acompaña de la producción de hipotensión ortostática, particularmente al inicio del tratamiento. Por ello, su interés parece restringido a las urgencias hipertensoras. La introducción de otros agentes análogos, como el **carvedilol** y el **celiprolol,** tiende a corregir estas limitaciones.

IV. INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD ANGIOTENSÍNICA

A. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad hipertensiva son de naturaleza muy diversa. Entre otros, el sistema renina-angiotensina desempeña un papel nítido en la hipertensión renovascular y un papel importante en las demás formas de hipertensión, por otra parte las más frecuentes. En el individuo normal, los niveles de sodio son determinantes para definir la respuesta de este sistema, cuya función principal es mantener las cifras tensionales dentro de la normalidad, así como regular el equilibrio hidroelectrolítico y el volumen plasmático (v. cap. 21). Sin embargo, se sabe desde hace años que la acción farmacológica de los inhibidores de la enzima convertidora no se debe únicamente a la propia inhibición enzimática, medida en el plasma, sino que existen otros sistemas renina-angiotensina, distintos del clásicamente descrito, con una distribución tisular y una fun-

ción que les confieren un carácter paracrino (actuación de las angiotensinas I y II sobre células próximas) y autocrino (autorregulación por el efecto de la angiotensina II sobre receptores de membrana de la propia célula productora). Recientemente se ha destacado el posible papel fisiopatológico de estos sistemas «locales» en la producción de alteraciones propias de la evolución de la hipertensión arterial, como por ejemplo la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrosis miocárdica (fenómenos de remodelado ventricular), la hipertrofia muscular vascular y los cambios renales de carácter degenerativo. Si bien es cierto que para que la angiotensina II produzca los cambios ventriculares es precisa la existencia concomitante de sobrecarga, están fuera de toda duda sus efectos como factor «trófico».

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han sido descritos en los capítulos 21 y 36. El **captopril,** el **zofenopril** y el **alacepril** se unen al grupo activo de la enzima a través de su grupo sulfhidrilo. Otros IECA, como el **fosinopril,** ejercen su acción mediante un grupo fosfonilo, mientras que la mayoría de los derivados introducidos con posterioridad presentan un grupo carboxilo activo (fig. 39-2). Estas modificaciones confieren diferencias en su comportamiento farmacocinético e incluso farmacodinámico, en la medida en que muestran mayor o menor afinidad por los diferentes sistemas renina-angiotensina. En cualquier caso, en el momento actual no presentan una heterogeneidad suficiente que fundamente otros usos clínicos. Debido a su mecanismo de acción, descrito en el captítulo 21, los IECA disminuyen los niveles de angiotensina II y de aldosterona e incrementan las concentraciones de bradicinina. Se modifican los equilibrios de todo el sistema, por lo que, además, aumentan la actividad renina y angiotensina I.

Los IECA ejercen una potente acción hipotensora por disminución de las resistencias periféricas totales. Este efecto, que se produce en los territorios arterial y venoso, es resultante de la acción combinada sobre los sistemas renina-angiotensina y del incremento en bradicinina, que a su vez genera producción de óxido nítrico. No obstante, el componente principal de la acción sería el primero, esto es, el bloqueo de la conversión del decapéptido angiotensina I al octapéptido angiotensina II.

La mayor parte de los IECA actúan como profármacos que precisan una transformación a nivel hepático —desesterificación— previa a la posibilidad de ejercer su actividad. Las excepciones a este respecto más destacadas son el lisinopril y el captopril. En la tabla 39-3 se recogen las características principales de estos medicamentos.

Su eficacia antihipertensora se consigue tanto en forma de monoterapia como combinada, especialmente con diuréticos y antagonistas del calcio, en pacientes de todas las edades. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien existen diferencias de tipo farmacocinético y de duración del efecto hipotensor. Su eficacia está demostrada especialmente en el

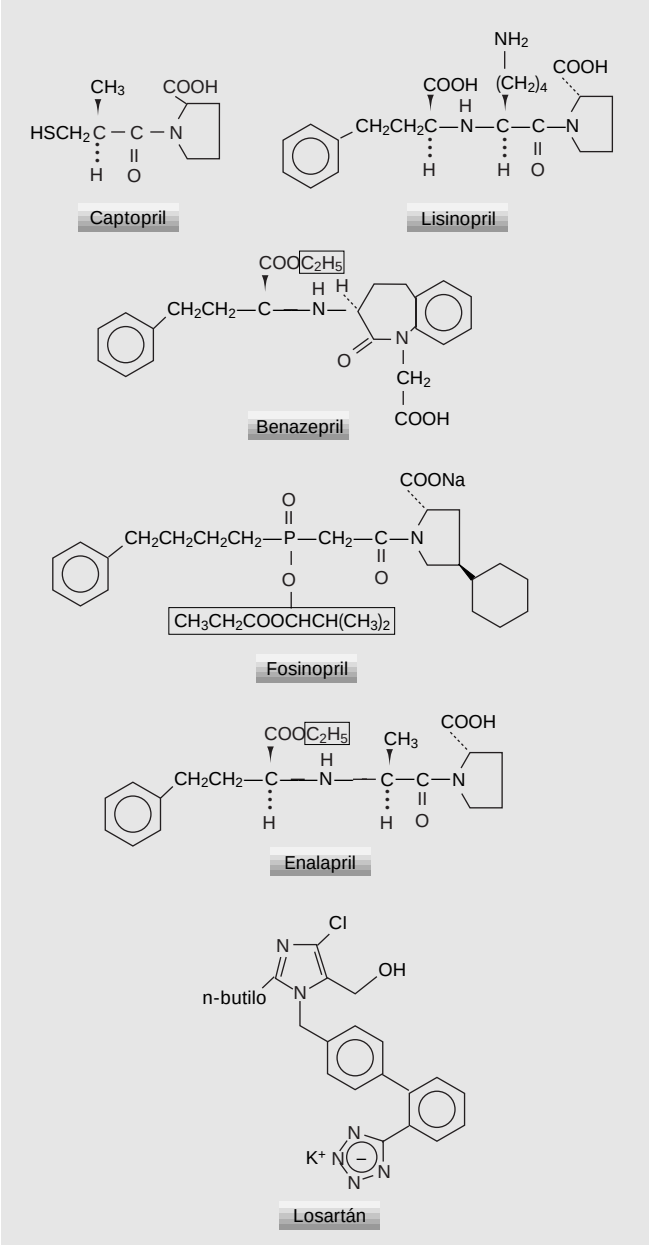


Fig. 39-2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista del receptor angiotensínico.

paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca congestiva y en el paciente hipertenso con afectación renal y/o diabético en el que han mostrado un claro efecto renoprotector (v. cap. 54). Sus reacciones adversas quedan recogidas en la tabla 39-4.

B. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II actúa por la estimulación de receptores específicos, clasificados en dos subtipos que se de-

Tabla 39-3. Principales características de los IECA

	Profármaco	Unión a la ECA tisular	Unión a proteínas (%)	Eliminación	Intervalo de dosis (mg/día)
Grupo sulfhidrilo					
Captopril	No	+	30	Renal	75-150
Grupo carboxilo					
Benazepril	Sí	++++	96	Renal/hepática	10-80
Cilazapril	Sí	—	—	Renal	2,5-5
Enalapril	Sí	++	50	Renal	5-40
Espirapril	Sí	—	—	Hepática	—
Lisinopril	No	++	0	Renal	5-80
Perindopril	Sí	—	—	Renal	4-8
Quinapril	Sí	++++	35	Renal/hepática	5-40
Ramipril	Sí	++++	56	Renal/hepática	2,5-20
Grupo fosfonilo					
Fosinopril	Sí	+	95	Hepática/renal	5-40

Tabla 39-4. Reacciones adversas de los IECA

Mayores
Neutropenia
Proteinuria
Insuficiencia renal
Angioedema
Toxicidad fetal
Hipotensión
Menores
Exantema cutáneo
Disgeusia
Tos
Metabólicas
Hipercaliemia
Toxicidad del litio

nominan, respectivamente, AT_1 y AT_2, cuyas características, distribución y acciones que desencadenan al ser estimulados fueron descritas en el capítulo 21.

Los antagonistas de los receptores AT_1 interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Asimismo, existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la «interiorización» de los receptores. La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos. Los antagonistas clínicamente útiles son de carácter no peptídico ya que a diferencia de los peptídicos (p. ej., la saralasina) poseen una biodisponibilidad oral aceptable y una duración de acción mantenida. Se emplea ya el **losartán** (fig. 39-2) y están en fase de estudio otros como **valsartán, irbesartán, eprosartán, candesartán** y **telmisartán.**

La absorción oral de la mayoría de los antagonistas AT_1 es aceptable, con un $t_{máx}$ entre 1 y 4 horas. Circulan por el torrente sanguíneo unidos en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, albúmina especialmente. Esta elevada afinidad por la albúmina parece que es específica de especie, razón por la cual se complican las posibilidades de extrapolaciones entre especies. El losartán, el compuesto más estudiado, se metaboliza principalmente en el hígado, mediante reacciones oxidativas y de glucuronoconjugación.

El losartán, a dosis diarias del orden de 50 mg, normaliza las cifras tensionales en el paciente hipertenso, demostrando una eficacia similar a la de los IECA. Presenta un comienzo de acción más gradual, toda vez que carece de los efectos potenciadores de la bradicinina. Esta disminución tensional no se acompaña de taquicardia refleja. Otros efectos sobre la esfera cardíaca también son análogos a los de los IECA, pero se necesita la terminación de diversos estudios multicéntricos para confirmar en la especie humana los posibles efectos preventivos sobre la hipertrofia ventricular izquierda. De igual modo, quedan por demostrarse los efectos favorables sobre la progresión de alteraciones renales.

Habida cuenta de la mayor especificidad de los antagonistas AT_1 sobre el sistema renina-angiotensina que la presentada por los IECA, no se ha descrito la producción de tos, atribuida al aumento de bradicinina provocado por éstos. Por la misma razón, pueden administrarse a pacientes que hayan respondido con angioedema a la administración de IECA. Sin embargo, el losartán y afines comparten con los IECA los efectos adversos que dependen de la disminución en la actividad angiotensina II. Al igual que ellos, están contraindicados durante el embarazo.

C. INHIBIDORES DE LA RENINA

Como se describe en el capítulo 21, los estudios de cristalografía tridimensional de rayos X han permitido conocer la configuración espacial de la molécula de renina y la localización de los «sitios» catalíticos, residuos de aspártico, en los que radica la elevada especificidad

de acción sobre el angiotensinógeno. Partiendo de modificaciones de la molécula del angiotensinógeno se han obtenido inhibidores de la renina, específicos y potentes, buscándose estados de transición análogos más estables y resistentes a la acción catalítica de la renina. Con posterioridad al péptido inhibidor de la renina (RIP), primero en demostrar efectos *in vivo*, se han desarrollado otros fármacos en los que se mejora la biodisponibilidad oral: **enalkirén** (potente hipotensor ocular, además), **zankirén, ciprokirén** —de administración transdérmica— y **remikirén.**

Disminuyen la actividad renina plasmática y producen descensos de la tensión arterial en pacientes hipertensos, de forma dosis-dependiente, pero no en normotensos. En cualquier caso, todavía son necesarios más estudios para validar su eficacia, conocer mejor su farmacocinética, especialmente el metabolismo, y definir su posible interés. En el momento actual, se desconoce la posible significación funcional del aumento de prorrenina que ocasionan. También producen otros efectos indeseables como nicturia, hipotensión excesiva y diarrea. Sin embargo, no se puede descartar que en un futuro la asociación con IECA pueda significar un enfoque secuencial, de consecuencias sinérgicas, con gran potencial antihipertensor.

V. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Con posterioridad a la introducción de diuréticos y β-bloqueantes, los antagonistas del calcio (v. cap. 37) fueron introducidos en la terapéutica de la hipertensión, por su eficacia antihipertensora, su ausencia de repercusiones metabólicas y sus efectos positivos sobre las hipertrofias cardíaca y vascular que, como es sabido, pueden complicar la evolución de la hipertensión.

El bloqueo de la entrada de Ca^{2+} por los canales dependientes del voltaje de tipo L reduce la contractilidad especialmente a la altura de los vasos de resistencia, provocando una reducción de las resistencias vasculares periféricas elevadas, no así de las normales. Esta diferente acción puede estar relacionada con el hecho de que en la hipertensión se ha descrito una prolongación anómala de la activación de los canales de Ca^{2+} en las fibras lisas del vaso arterial, lo cual las hace más sensibles a la acción de los antagonistas del calcio. Esta hipersensibilidad puede estar mediada, al menos en parte, por un aumento en la producción de endotelina. También la existencia de un medio rico en sodio puede favorecer la respuesta a los antagonistas del calcio por aumento en el número de receptores.

En principio y a dosis terapéuticas, los antagonistas del calcio carecen de acción significativa sobre el sistema venoso, por lo que no determinan hipotensión ortostática, presentando, sin embargo, efectos a nivel cardíaco. Así ocurre especialmente con las dihidropiridinas (tipo nifedipina) durante el primer mes de tratamiento, las cuales dan lugar a una respuesta mediante barorreceptores, con taquicardia y aumento del gasto tras el descenso tensional. Este efecto es obviado con el verapamilo o el diltiazem, ya que sus acciones específicas sobre el corazón —cardiodepresoras— interfieren en el reflejo barorreceptor. Asimismo, derivados dihidropiridínicos más recientes de tipo amlodipino o lacidipino, que producen una acción hipotensora más gradual y menor efecto inotropo negativo, provocan menos taquicardia refleja.

En modelos experimentales se ha demostrado que los calcio-antagonistas inhiben la migración y multiplicación de células musculares lisas en el tejido arterial carotídeo y previenen la formación de depósitos de colesterol en animales sometidos a sobrecarga dietética. Esta inhibición de las respuestas proliferativas, también tiene su expresión a nivel cardíaco. En efecto, disminuyen la fibrosis y limitan las concentraciones de hidroxiprolina en el tejido miocárdico. Estas acciones tienen su traducción clínica en la reducción que se produce de la hipertrofia ventricular izquierda. A este respecto no todos los antagonistas del calcio presentan la misma intensidad de acción. Diversos factores guardan relación con el desarrollo y la regresión de esta anomalía. Así por ejemplo, la duración de los tratamientos, el grado de masa ventricular y grosor de la pared previos, la intensidad de la respuesta hipotensora, la diversidad de estímulos tróficos —activación simpática y sistema renina-angiotensina, entre otros— y los sesgos de método no han permitido precisar las razones de las diferencias encontradas entre los distintos antagonistas del calcio.

Los antagonistas del calcio en monoterapia muestran una actividad antihipertensiva que fue motivo de su consideración como primer escalón en la terapéutica antihipertensiva de los años ochenta. Actualmente, se consideran con una efectividad similar a la de los diuréticos, β-bloqueantes o IECA, pero no son recomendables en situaciones con altos niveles de renina (hiponatremias). El interés clínico de estos agentes en el tratamiento de la hipertensión, no obstante, se ha cuestionado de acuerdo con datos discordantes obtenidos a partir de estudios farmacoepidemiológicos sobre prevención secundaria de la enfermedad coronaria. A este respecto, los preparados de acción corta presentan mayores riesgos de provocar respuestas simpáticas intermitentes y controles menos estables de la presión arterial, durante las 24 horas del día. En efecto, se ha puesto de manifiesto que un mismo agente calcioantagonista puede variar notablemente en sus perfiles farmacocinéticos, e incluso farmacodinámicos, dependiendo de la formulación. La introducción de preparados con efectos mantenidos puede llevar a la superación de las objeciones planteadas (v. cap. 37, 4).

El efecto vasodilatador es de instauración rápida para la mayoría de los agentes de este grupo y alcanza su efecto máximo en pocas horas. Este mismo hecho es motivo de ciertos efectos secundarios como cefaleas, sensación de sofoco, mareos y taquicardia (como ya hemos visto). Las reacciones adversas quedan descritas en el capítulo 37.

VI. BLOQUEANTES α-ADRENÉRGICOS

Sus principales características farmacológicas han sido descritas en el capítulo 16. La estimulación α-adrenérgica determina una respuesta presora que se previene por la

Tabla 39-5. Efecto de los fármacos antihipertensores sobre los lípidos

	Colesterol total	LDL	HDL	Triglicéridos
Antagonistas del calcio	Sin cambios/disminución	Sin cambios/disminución	Sin cambios	Sin cambios
α_1-Bloqueantes	Disminución	Disminución	Aumento	Disminución
β-Bloqueantes	Sin cambios/aumento	Sin cambios/aumento	Disminución	Aumento
Diuréticos	Aumento	Aumento	Sin cambios/disminución	Aumento
IECA	Sin cambios/disminución	Sin cambios/disminución	Sin cambios	Sin cambios

administración de los antagonistas, disminuyendo las resistencias periféricas e implicando a los vasos de capacitancia en los que, asimismo, producen relajación. Esta respuesta hipotensora se registra tanto durante el reposo como con el ejercicio y no se acompaña de cambios en el gasto. Los α_1-bloqueantes **prazosina, terazosina** y **doxazosina** se pueden utilizar en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada, presentando una eficacia similar, en monoterapia, a otros compuestos de primera fila. A diferencia de lo que ocurre en la utilización como vasodilatadores para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, situación en que se desarrolla taquifilaxia de naturaleza desconocida, como antihipertensores no han demostrado tal limitación, incluso tras 4 años de uso continuado. Presentan asimismo una discreta actividad disminuidora de la masa ventricular izquierda. Junto a estas acciones se añaden efectos metabólicos (tabla 39-5) de interés opcional. La doxazosina, por ejemplo, ha demostrado poseer efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico: disminuye los niveles totales de colesterol, triglicéridos y LDL. Incrementa las cifras de HDL y el cociente HDL/colesterol total, efectos confirmados tanto en individuos normoglucémicos como en diabéticos no insulinodependientes. Mejoran también los síntomas obstructivos e irritativos en el paciente con hipertrofia benigna de próstata (v. cap. 16).

El efecto indeseable más común es la producción de una acentuada hipotensión, particularmente de índole postural. Puede cursar con cefalea, mareo y síncope, y el riesgo es particularmente destacado con la primera dosis. Más aún, el paciente anciano tratado asimismo con otros antihipertensores —diuréticos y antagonistas del calcio— o con cierto grado de depleción de volumen corren mayor riesgo de padecer este cuadro. Se puede prevenir iniciando el tratamiento con dosis mínimas —1 mg por vía oral— a la hora de acostarse e incrementando gradualmente, cada 2 semanas, la dosis en función de la respuesta. No es probable, que dosis superiores a los 20 mg/día mejoren una respuesta no obtenida previamente.

VII. HIPOTENSORES DE ACCIÓN CENTRAL

La utilización desde hace años de fármacos antihipertensores como la α-metildopa y la clonidina, tanto en el terreno experimental como en clínica, permitió profundizar en el conocimiento sobre cómo el SNC interviene en la regulación de la presión arterial. Básicamente, las fibras del tracto solitario y el núcleo respectivo constituyen la vía aferente que recoge señales desde los barorreceptores periféricos del seno carotídeo y cayado de la aorta. Las áreas bulbares presoras y depresoras integran estas aferencias y corrigen, vía autonómica, la modificación inicial. Se ha considerado que los mecanismos bioquímicos implicados son predominantemente de naturaleza adrenérgica. Así, la α-metildopa, la clonidina y la reserpina, entre otros, actuarían modificando la transmisión adrenérgica a nivel central. El interés clínico de estas sustancias disminuyó notablemente conforme se fueron introduciendo y conociendo mejor los fármacos antes descritos, especialmente porque el perfil de efectos adversos, debidos precisamente a su actividad farmacológica central, implicaba un balance riesgo/beneficio cada vez menos asumible. Sin embargo, todavía pueden tener interés práctico como agentes de segunda o tercera línea, así como en determinadas situaciones infrecuentes o en terapia combinada.

La introducción reciente de nuevos fármacos activos a nivel central (los derivados *oxazolínicos*) que interfieren en mecanismos distintos a los anteriores ha reabierto el interés por este grupo de fármacos antihipertensores. Efectivamente, la rilmenidina y la moxonidina representan un nuevo grupo de hipotensores activos sobre el SNC que actúan como agonistas de los receptores imidazolínicos de tipo I.

A. CLONIDINA

La **clonidina,** el **guanabenzo** y la **guanfazina** presentan como actividad principal la capacidad de estimular los α_2-adrenoceptores en el SNC, determinando una disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico, dando lugar a hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Solamente a dosis elevadas pueden producir vasoconstricción inicial por estimulación α_2-adrenérgica en el propio músculo liso vascular. Sin embargo, se ha demostrado en estudios experimentales que los fármacos con estructura imidazólica, como la clonidina (fig. 39-3), producen respuesta hipotensora cuando se aplican sobre los centros bulbares rostral-ventrolateral, mientras que otras sustancias α_2-estimulantes, como la α-metilnoradrenalina, que no presentan estructura imidazólica carecen de este efecto hipotensor. La α-metilnoradrenalina, en cambio, produce respuesta hipotensora cuando se aplica en el núcleo del tracto solitario donde la clonidina resulta activa solamente a concentraciones elevadas. Así pues, la actividad antihipertensora de la clonidina parece que se debe en parte a la estimulación de receptores de imidazolina de tipo I.

Debido a la propia naturaleza de sus efectos, este grupo de fármacos tiende a producir hipotensión ortostática de escasa relevancia clínica excepto en situaciones de hipovolemia. Con elevada frecuencia producen sequedad de mucosas y reacciones adversas de naturaleza central, sedación y somnolencia especialmente, así como impotencia, trastornos del sueño y tendencia a la depresión. Al mantener la medicación, desarrollan cierta tolerancia a estos efectos centrales. La clonidina y en menor grado la guanfazina, por presentar una semivida más prolongada, puede instaurar un síndrome de abstinencia tras la suspensión del tratamiento, especialmente si se han utilizado dosis elevadas (superiores a 0,3 mg/día). El síndrome se caracteriza por sudoración, taquicardia, palidez, cefaleas y algias abdominales, pudiéndose acompañar de entrada por un incremento tensional señalado.

Dentro de los esquemas terapéuticos actuales de la hipertensión arterial, a pesar de su eficacia, están descartados prácticamente en monoterapia o combinados. Pueden ser utilizados para el diagnóstico de un feocromocitoma en un paciente con hipertensión si tras su administración no se suprime la producción de noradrenalina significativamente.

B. α-METILDOPA

Es otro agente hipotensor de acción central, análogo de la DOPA (dihidroxifenilalanina) (fig. 39-3). En un principio se relacionó su acción hipotensora con la capacidad de inhibir la enzima L-aminoácido-aromático (DOPA) descarboxilasa y la consiguiente inhibición de la síntesis de noradrenalina. Sin embargo, su acción se debe a la estimulación central de α_2-adrenoceptores, de modo similar a como sucede con la clonidina. La α-metildopa se transforma en α-metildopamina y finalmente en α-metilnoradrenalina, sustancia que actúa como falso neurotransmisor α_2-agonista y determina una respuesta hipotensora por acción en el área ventrolateral rostral del bulbo, como antes se ha explicado.

La acción hipotensora de la α-metildopa principalmente es debida a la disminución de resistencias periféricas, con poca repercusión sobre el gasto cardíaco. El efecto tiene una duración prolongada hasta de 24 horas, tras un efecto máximo entre 4 y 8 horas, a pesar de que su absorción oral es rápida y su semivida es corta. Puede producir retención de sal y agua, por lo que es necesario asociarla a diuréticos. Se emplea como antihipertensor de reserva para formas resistentes a otras opciones mejor toleradas, a la dosis de 500 mg-1 g repartido en dos tomas diarias, hasta un máximo de 2 g al día.

La misma acción α_2-adrenérgica provoca efectos centrales no deseados como sedación, somnolencia, torpor mental y tendencia depresiva. Asimismo se ha descrito disminución de la libido, parkinsonismo, ginecomastia y galactorrea. Pueden aparecer sequedad de boca, cefaleas y mareos. Otras reacciones adversas no relacionadas con su acción principal son la hepatitis generalmente reversible, anemia hemolítica y, menos frecuentemente, leucopenias, trombopenias, síndrome lupoide y pancreatitis.

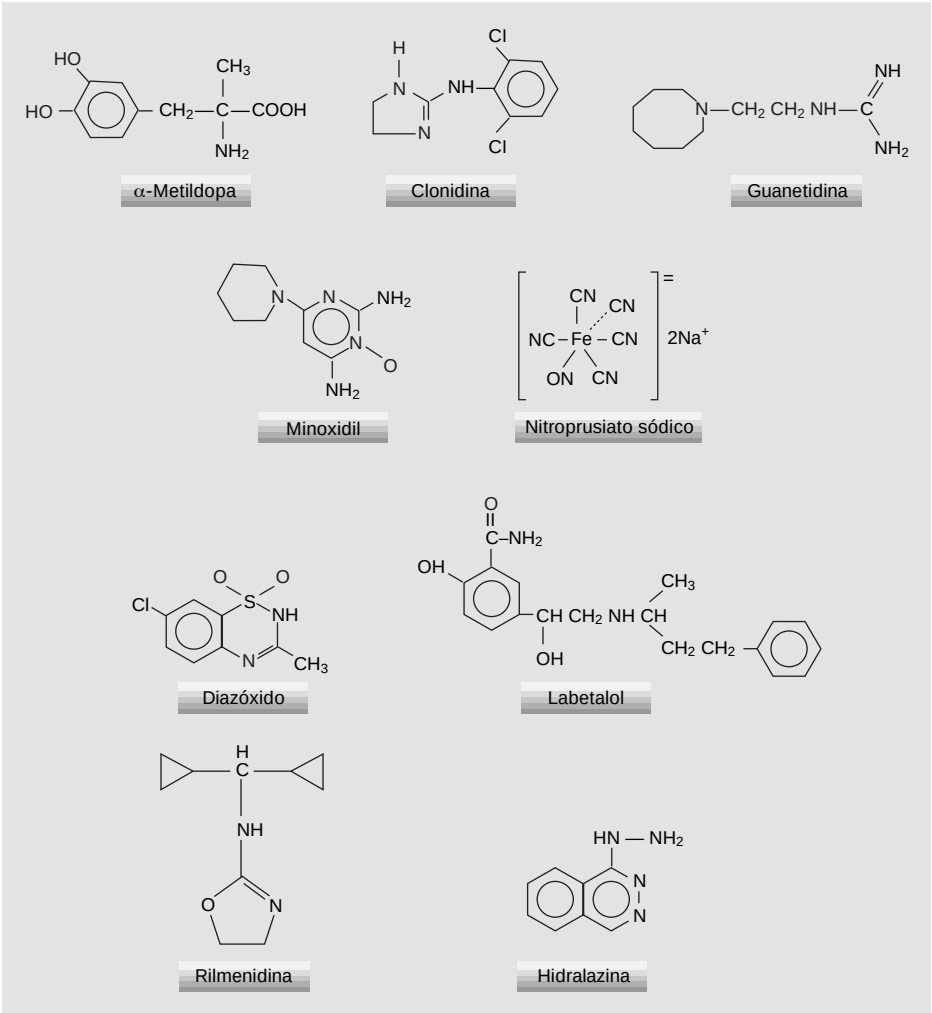


Fig. 39-3. Estructura química de diversos fármacos antihipertensores.

C. AGONISTAS IMIDAZOLÍNICOS

La **rilmenidina** y la **moxonidina** representan un nuevo grupo de antihipertensores de acción central, por activación de receptores imidazolínicos (fig. 39-3). Existen dos tipos de receptores de esta clase con una distribución diferenciada. Los de tipo I presentan una distribución más restringida al área ventrolateral-rostral, concretamente al área C1 del núcleo reticular, hipocampo, hipotálamo y cuerpo estriado. La activación de estos receptores se correlaciona con el efecto hipotensor de los fármacos de este grupo. La moxonidina presenta una afinidad triple que la rilmenidina por estos receptores, lo cual concuerda con las dosis requeridas respectivamente para la respuesta antihipertensora (v. más adelante). Ambos difieren de la clonidina en su baja afinidad por el receptor α_2-adrenérgico cuya localización en otras áreas —núcleo del tracto solitario, *locus coeruleus* y córtex frontal— se correlaciona con las reacciones adversas descritas anteriormente para los agonistas α_2. Junto a la acción antihipertensora y sin que modifiquen el gasto cardíaco, revierten la hipertrofia ventricular izquierda y carecen de efectos metabólicos e hidroelectrolíticos significativos. Ambos fármacos se comportan como eficaces antihipertensores en la especie humana, comparables a este respecto con el atenolol o la hidroclorotiazida.

Se recomiendan las dosis de 1 a 2 mg/día para la rilmenidina y de 0,2 a 0,4 mg/día para la moxonidina. Presentan una buena absorción oral con una semivida de 8 y 2 horas, respectivamente. La eliminación es prácticamente total por vía renal, sin modificar el 50 %, por lo que la farmacocinética se altera profundamente en caso de insuficiencia renal.

No producen hipotensión ortostática ni síndrome de abstinencia de tipo clonidina, pero el perfil de efectos adversos es similar al de los otros hipotensores centrales, si bien con menor frecuencia e intensidad. Los efectos más frecuentes son sequedad de boca, para la que se desarrolla tolerancia, cansancio, inquietud y cefalea.

D. RESERPINA

La reserpina es un alcaloide natural extraído de la raíz de la planta *Rauwolfia serpentina* y que constituyó en los años cincuenta el inicio de toda una era para la neuropsicofarmacología. Fue el primer medicamento eficaz introducido para el tratamiento de la hipertensión y de las psicosis. Como herramienta farmacológica ha contribuido decisivamente al conocimiento de los mecanismos sinápticos, pero su interés en terapéutica prácticamente ha desaparecido.

La reserpina inhabilita a las vesículas presinápticas para mantener los depósitos de catecolaminas y serotonina (v. caps. 16 y 19), siendo metabolizadas en el citoplasma; de este modo provoca un déficit funcional de los sistemas de neurotransmisión, tanto a nivel central como periférico. Como consecuencia del déficit funcional adrenérgico, se reduce el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Utilizada a dosis bajas (entre 0,1 y 0,25 mg/día, por vía oral) los efectos indeseables pueden ser mejor tolerados y, asociada a diuréticos, permite controlar la hipertensión adecuadamente. Sin embargo, los efectos adversos derivados de sus acciones centrales representan una gran limitación: sedación, déficit de rendimiento intelectual, depresión de comienzo insidioso que puede llegar a ser grave, parkinsonismo, hipersecreción gástrica y congestión nasal. El lector que desee más información puede consultar ediciones anteriores de esta obra.

VIII. VASODILATADORES PERIFÉRICOS

A. HIDRALAZINA

Fue uno de los primeros antihipertensores introducidos en el arsenal terapéutico, constituyendo la cabeza de serie de los habitualmente denominados «vasodilatadores de acción directa». Es un derivado ftalazínico (fig. 39-3) que produce relajación del músculo arteriolar y presenta escasa actividad sobre el territorio venoso. Incrementa la frecuencia cardíaca y el gasto por un mecanismo múltiple: por una parte, la más importante, por respuesta refleja secundaria a la caída tensional; por otra, estimula directamente la contractilidad miocárdica por mediación simpática provocada a nivel central.

La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 40 % y circula unida a las proteínas plasmáticas casi en el 90 %. Si bien sufre una importante acetilación hepática con repercusión en los niveles plasmáticos, dependiendo del fenotipo acetilador lento o rápido, en la práctica otras vías metabólicas también deben ser importantes para la eliminación, ya que el aclaramiento plasmático no difiere notablemente entre ambos grupos de pacientes.

Las reacciones adversas más características son cefalea y taquicardia, las cuales pueden obviarse iniciando el tratamiento con dosis pequeñas e incrementando gradualmente hasta el nivel deseado. También puede producir síndrome reumatoide agudo en todo similar a un lupus eritematoso sistémico, generalmente sin afectación renal. Este efecto grave es más probable con dosis elevadas y tiene una expresión «menor», que no requiere retirada de la medicación, cuando se detectan, sin clínica alguna, anticuerpos nucleares positivos. Puede producir neuropatía, que se corrige con administración de piridoxina. Asimismo se han descrito hepatopatías y discrasias hemáticas.

Administrada por vía oral a dosis iniciales de 50 y 100 mg, distribuidas en dos tomas, se puede considerar medicación de tercera línea para el tratamiento de la hipertensión crónica. Puesto que no produce sedación y apenas hipotensión ortostática, se puede utilizar a dosis moderadas en el paciente anciano y, como segunda opción, tras un fracaso de medicamentos antiadrenérgicos. Por vía parenteral se considera útil para el tratamiento de las urgencias hipertensivas y, particularmente, en la preeclampsia y en las glomerulonefritis agudas. El efecto se inicia a los 15 min de la administración intravenosa y perdura durante un intervalo de 2 a 4 horas.

De forma similar a lo que acontece con la mayoría de los vasodilatadores, produce retención hidrosalina, por lo que se justifica la conveniencia de asociarla a diuréticos. Dado que acelera la velocidad de eyección ventricular izquierda, está contraindicada en pacientes con aneurisma disecante de la aorta. Asimismo, puede desencadenar episodios isquémicos en el miocardio de pacientes con enfermedad coronaria.

B. NITROPRUSIATO

Sustancia química conocida desde mediados del siglo pasado (nitroferrocianuro sódico; fig. 39-3); sin embargo, no es hasta la segunda mitad de este siglo cuando comienza a desarrollarse como útil en las urgencias hi-

pertensoras. Actúa relajando intensamente la fibra muscular de los vasos tanto de resistencia como de capacitancia. En la propia célula genera óxido nítrico cuyo papel vasodilatador está mediado por GMPc (v. caps. 36 y 40).

El nitroprusiato desencadena taquicardia refleja, no muy intensa y sin incremento del gasto cardíaco, ya que la propia venodilatación disminuye el retorno. A nivel coronario, además de los vasos epicárdicos, dilata los vasos pequeños de resistencia, por lo que puede dar lugar a robo coronario. No obstante, es útil en la insuficiencia cardíaca del infarto agudo de miocardio con hipertensión (v. caps. 36 y 40). Se utiliza en infusión, siendo el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensoras, independientemente de la causa. Permite ajustar los niveles tensionales en función de los requerimientos, por ejemplo, en los casos de hemorragias intracraneales.

El medicamento tiene una semivida muy breve. En los eritrocitos se transforma en ion cianuro, el cual, por acción de la rodanasa hepática, se transforma en tiocianato. La acumulación de éste, en infusiones prolongadas, provoca un síndrome psicoorgánico. Sus reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, cefalea y nerviosismo, y fasciculaciones.

La administración es siempre en infusión, recomendándose al igual que ocurre con los otros vasodilatadores «directos», la asociación con diuréticos a fin de prevenir la sobrecarga de fluidos y asegurar de ese modo la continuidad de la respuesta hipotensora. Se trata de un medicamento para empleo en unidades de cuidados intensivos. La velocidad de infusión media es de 0,5 a 10 μg/kg/min en solución de dextrosa al 5 % y protegida de la luz.

C. MINOXIDIL

La acción hipotensora del minoxidil (fig. 39-3) representó a finales de los años sesenta un avance por manifestar una potente acción hipotensora, eficaz frente a formas graves o resistentes a los medicamentos entonces disponibles. Incluso en la actualidad puede ser una alternativa a la nefrectomía bilateral —hipertensiones malignas— en hipertensiones refractarias a las dosis máximas de combinaciones de medicamentos estándares.

Actúa por un metabolito activo —minoxidil-N-O-sulfato— sobre los canales de K^+ dependientes de ATP. Probablemente, este subtipo de canales sean responsables del mantenimiento del tono vascular durante los episodios de isquemia, así como en otros estados fisiopatológicos con concentración reducida de ATP intracelular. Constituyen un nexo entre el metabolismo energético celular y el tono contráctil. El minoxidil, al abrir estos canales, provoca una hiperpolarización con relajación de la fibra vascular. Este efecto a nivel arteriolar conduce a una disminución franca de las resistencias periféricas, lo cual se traduce en hipotensión potente y duradera, taquicardia y aumento del gasto cardíaco.

Produce retención hídrica con edemas ocasionalmente refractarios, efusiones pericárdicas (3 % de los pacientes), ángor, anomalías electrocardiográficas e hipertricosis sin anomalías endocrinológicas.

La dosis media es de 10 a 40 mg/día y en caso de utilizarse, debe ser asociado a diuréticos y/o β-bloqueantes.

D. DIAZÓXIDO

Es una tiazida (fig. 39-3) carente de acción diurética probablemente debido a la carencia de grupo sulfonamídico. Descartada pronto para uso como antihipertensor de uso crónico se ha empleado, hasta la introducción del nitroprusiato, como fármaco de elección en las urgencias hipertensoras en administración IV.

El mecanismo de acción es similar al del minoxidil, con efectos exclusivamente arteriolares. También incrementa la frecuencia y el gasto cardíacos. La intensidad de la respuesta es difícilmente previsible y de duración muy variable, entre 4 y 20 horas. Se administra a dosis de 1 a 3 mg/kg, habitualmente hasta un máximo de 150 mg en administración única. También se puede administrar en infusión lenta (15-30 mg/min hasta 20 o 30 min). Es recomendable la administración conjunta con furosemida para prevenir la sobrecarga hídrica y evitar la expansión de volumen. La extravasación produce intenso dolor local.

Las reacciones adversas más características, independientes de su propio efecto hipotensor, son los trastornos gastrointestinales, cefalea, rubefacción, interrupción del trabajo del parto, así como reacciones de hipersensibilidad.

E. INHIBIDORES ADRENÉRGICOS

La **guanetidina** (fig. 39-3), el **guanadrel,** la **debrisoquina** y la **betanidina** son compuestos que inhiben la actividad simpática interfiriendo en la función sináptica en las terminales noradrenérgicas posganglionares. Presentan una afinidad específica por las terminaciones noradrenérgicas en las cuales penetran mediante un mecanismo activo, común al neurotransmisor fisiológico. Inicialmente interfieren en el mecanismo de la neurotransmisión por desacoplamiento entre los fenómenos de despolarización y liberación de la noradrenalina. En administración continuada, actúan de tal manera que desplazan al neurotransmisor de sus lugares de almacenamiento, ocupando, a modo de neurotransmisor falso, los lugares de depósito. La interferencia consecuente de la transmisión adrenérgica puede llegar a ser tan completa que el efecto hipotensor es muy intenso.

Por la misma actividad simpaticolítica se instaura una hipersensibilidad de los receptores postsinápticos. Carecen de acción central porque no atraviesan la barrera hematoencefálica. El propio bloqueo simpático determina el perfil de efectos adversos: hipotensión ortostática, bloqueo de los reflejos presores en respuesta a cualquier tipo de agente estresor, disfunción sexual, sensación de fatiga y diarreas.

Puesto que existen numerosos medicamentos con capacidad de generar potentes respuestas hipotensoras sin estos efectos adversos, realmente apenas existen situaciones en que su empleo se encuentre indicado. Se puede considerar en pacientes con hipertensiones graves, refractarias o que no toleren otros tratamientos. La guanetidina se emplea a dosis del orden de 10 a 50 mg/día. La debrisoquina se utiliza como herramienta diagnóstica de la capacidad hidroxiladora hepática, tras una toma única y recogida de su metabolito hidroxilado en orina de 24 horas.

IX. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS ANTIHIPERTENSORES

El objetivo principal que se pretende al tratar a un paciente hipertenso y producirle un descenso tensional estable es disminuir el riesgo absoluto de aparición de enfermedades, o muerte prematura, secundarias a la enfermedad vascular. Ahora bien, el riesgo de que se produzca una complicación cardiovascular depende además de numerosos factores, como son la edad, el sexo, la existencia de enfermedades previas, otros factores de riesgo,

así como la propia gravedad de la hipertensión. Por lo tanto, el tratamiento correcto de este último factor —la hipertensión— afectará el riesgo absoluto para cada paciente solamente de forma parcial. Por ello, el uso de antihipertensores debe hacerse siempre en el contexto de un enfoque terapéutico multifactorial.

El 60 %, aproximadamente, de los enfermos hipertensos responden adecuadamente a la instauración, en monoterapia, de cualquiera de los fármacos a las dosis habituales. La adición de un segundo medicamento, habitualmente diuréticos si no se han prescrito de entrada, aumenta el porcentaje de pacientes controlados a cifras próximas al 80 %. En todos estos casos se recomienda el empleo de las dosis más pequeñas posibles para la obtención de un control estable, esto es, cifras tensionales dentro de la normalidad. Se pueden aumentar las dosis hasta obtener la respuesta deseada, pero generalmente los antihipertensores presentan curvas dosis-respuesta más bien planas. Por ello, para los casos refractarios, puede optarse por la elección de otro fármaco con mecanismo de acción diferente, si bien debe considerarse que los medicamentos integrantes de un mismo grupo a veces pueden dar lugar a respuestas diferentes. Como tratamiento inicial, se recomienda por todos los expertos el empleo de diuréticos o β-bloqueantes, a menos que haya alguna indicación especial para iniciarlo con otro agente. En cualquier caso, el descenso tensional deseado no tiene por qué buscarse como una necesidad perentoria; por el contrario, pueden invertirse de 1 a 3 meses en la búsqueda del nivel tensional adecuado, con tanteos de dosis para el primer fármaco elegido.

Tabla 39-6. Medicamentos de elección y desaconsejados según situación clínica asociada

	De elección	Desaconsejado
Embarazo	α-Metildopa Labetalol o nifedipino	IECA Losartán Diuréticos
Preeclampsia	Hidralazina Labetalol o nifedipino	IECA Losartán
Diabetes	IECA	Diuréticos β-Bloqueantes
Hiperlipemias refractarias	α-Bloqueantes	Tiazidas β-Bloqueantes
Hiperuricemia		Tiazidas
Insuficiencia coronaria	β-Bloqueantes Antagonistas del calcio	Hidralazina
Insuficiencia cardíaca	IECA Diuréticos α-Bloqueantes	β-Bloqueantes Verapamilo
Arritmias supraventriculares	β-Bloqueantes Verapamilo	Diuréticos Hidralazina
Arteriopatía periférica		β-Bloqueantes
EPOC/asma	α-Bloqueantes Antagonistas del calcio	β-Bloqueantes
Hipertrofia benigna de próstata	α-Bloqueantes	

Puesto que los fármacos antihipertensores presentan una potencia equiparable en cuanto a su efecto principal, su elección ante un paciente concreto debe hacerse considerando el grado, si lo hubiera, de repercusión visceral, los trastornos metabólicos, las enfermedades concomitantes y las situaciones clínicas fisiológicas, como pueden ser el embarazo (donde hay que distinguir entre la hipertensión durante el embarazo y la hipertensión gestacional) o la ancianidad. Hay que considerar igualmente los efectos del medicamento en cuanto a repercusión en la calidad de vida, interacciones con otra medicación que pueda estar tomando el enfermo y, finalmente, el costo. Respecto al primer factor (grado de repercusión visceral) debe evaluarse con un estudio clínico completo del paciente (cardiológico, renal y fondo de ojo). Para el segundo factor se debe proceder mediante estudio bioquímico (tolerancia a la glucosa, especialmente, y perfil lipídico). A partir de la evaluación completa, se puede proceder según criterios que se sugieren como guía en las tablas 39-5 y 39-6.

Finalmente hay que considerar cada vez más el impacto del diagnóstico de la enfermedad y del tratamiento de ésta sobre la calidad de vida. Los médicos, fijándose exclusivamente en las cifras tensionales, consideran que el paciente «ha mejorado» en el 100 % de los casos; sin embargo, solamente el 48 % de los enfermos comparten tal criterio. Ello explica que los abandonos de los tratamientos, al año del inicio, alcancen el 50 %, con grandes variaciones en la cifra dependiendo de los estudios. Las repercusiones de la medicación sobre los ámbitos social, conyugal y de ajustes ocupacionales están siendo incorporadas cada vez más en la evaluación de la medicación antihipertensora. Esta incorporación creciente de los estudios de calidad de vida para fundamentar las tomas de decisiones terapéuticas, en este campo, puede llevar a una mejora en las tasas de cumplimiento y reducir, por lo tanto, los riesgos cardiovasculares del hipertenso, que es uno de los grandes objetivos del tratamiento.

X. PERSPECTIVAS FUTURAS

En la vertiente clínica, ya hemos apuntado el interés creciente de las aproximaciones multidisciplinarias que incorporan los estudios de calidad de vida. También caben esperarse grandes avances en el tratamiento farmacológico conforme se vayan conociendo datos a partir de los numerosos estudios prospectivos y comparativos en curso. Estos estudios aportarán una alta casuística, rigurosa y controlada, que proporcionará información fiable sobre supervivencias, tanto en términos de mortalidad como en términos de prevalencia de acontecimientos cardiovasculares.

Mientras tanto, en el terreno experimental se asiste a un interés creciente para el desarrollo de mejores perfi-

les farmacocinéticos de los medicamentos ya introducidos (p. ej., antagonistas del calcio), mayor especificidad en las acciones y búsqueda de nuevas estrategias. Así puede ocurrir con los potenciadores del sistema renal de la calicreína-cinina (los inhibidores de las cininasas ebelactona B y pepstatina) o el diseño de antagonistas específicos de los receptores para la endotelina (bosentán). Un mejor conocimiento de la disfunción endotelial en la hipertensión —anomalías en la vía de la L-arginina-NO-sintasa y estrés oxidativo— podrá ser base para el diseño de moléculas con nuevos mecanismos de acción, así como para comprender mejor la acción de muchas de las vigentes.

Finalmente, el avance en el conocimiento de los polimorfismos genéticos relacionados con la hipertensión y la búsqueda de los *loci* implicados abrirán posibilidades futuras para la ampliación del arsenal terapéutico con nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Abedlwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 747-762.

Battistini B, Botting R, Warner T. Endothelin: a knockout in London (Meeting Report). *Trends Pharmacol Sci*, 1995; 16: 217-221.

Burris JF. The expanding role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the management of hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 337-342.

Carr A, Prisant M. Losartan: first of a new class of angiotensin antagonists for the management of hypertension. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 3-12.

Cauffield J, Gums J, Curry W. Alpha Blockers: a reassessment of their role in therapy. *Am Fam Physician* 1996; 54: 263-270.

De Castro S, Pellicia F, Cartoni D et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on left ventricular geometric patterns in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1141-1148.

Fatourechi V, Kennedy F, Rizza R, Hogan M. A practical guideline for management of hypertension in patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 53-58.

Ferro Ch, Webb DJ. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs* 1997; 53(supl 1): 30-41.

Flack J, Cushman W. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996; 101(supl 3A): 53S-60S.

Frisman W, Huberfeld S, Okin S, Wang Y, Kumar A, Shareef B. Serotonin and serotonin-antagonism in cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 541-572.

Godfraind T, Govoni S. Recent advances in the pharmacology of Ca^{2+} and K^+ channels. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 1-5.

Godfriend T, Elliott M, Catt K. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-1654.

Kaplan N. Diuretics: cornerstone of antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 3B-5B.

Kaplan N, Gifford R. Choice of initial therapy for hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1577-1580.

Lin Ch, Frishman W. Renin inhibition: A novel therapy for cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 131: 1024-1034.

Majima M, Katori M. Approaches to the development of novel antihipertensive drugs: crucial role of the renal kallikrein-kinin system. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 239-246.

McClellan K. Unexpected results from MIDAS in atherosclerosis. 15th scientific Meeting of the International Society of Hypertension. *Inpharma* 1994; 932: 4.

McVeigh G, Flack J, Grimm R. Goals of antihypertensive therapy. *Drugs* 1995; 49: 161-175.

Meredith P. Trough/Peak ratios for antihypertensive agents. *Drugs* 1994; 48: 661-666.

Moser M. Management of hypertension, Part I. *Am Fam Physician* 1996; 53: 2295-2302.

Neutel J. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101(supl 3A): 71S-82S.

Schmieder R, Martus P, Kingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.

Sibai B. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-265.

The Fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.

Turner R. Role of quality of life in hypertension therapy: implication for patient compliance. *Cardiology* 1992; 80(supl 1): 11-22.

Yu A, Frishman W. Imidazoline receptor agonist drugs: a new approach to the treatment of systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 98-111.

40

Fármacos antianginosos

J. M. Baeyens

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Definición y clasificación de la angina de pecho

Una de las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados es la cardiopatía isquémica ocasionada por un déficit de riego sanguíneo coronario. La principal manifestación sintomática de esta patología es la *angina de pecho,* que se caracteriza por un dolor retrosternal intenso y de carácter compresivo, que a menudo irradia al hombro izquierdo y a la superficie flexora del brazo izquierdo o a otras localizaciones. Otras manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica son el infarto agudo de miocardio, la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca.

La Sociedad Española de Cardiología, atendiendo a la forma de presentación clínica, ha clasificado a la angina de pecho en tres grupos:

a) Angina de esfuerzo. El dolor se desencadena por ejercicios físicos, emociones u otras circunstancias que aumentan la demanda de oxígeno por el miocardio. En ella se diferencian cuatro grados progresivamente crecientes de gravedad, según si el esfuerzo que la desencadena es desde extenuante (grado I) hasta mínimo (grado IV). La angina de esfuerzo suele deberse a una aterosclerosis coronaria oclusiva.

b) Angina de reposo. Ocurre de forma espontánea, sin relación con esfuerzos. Aparentemente se debe a un vasospasmo coronario que reduce el aporte de oxígeno al miocardio. Una forma especial de angina de reposo es la angina variante o de Prinzmetal, que se caracteriza por una elevación del segmento ST del ECG durante la crisis.

c) Angina mixta. Coexisten la angina de esfuerzo y la de reposo sin predominio claro de ninguna de ellas.

Asimismo, según su forma evolutiva se puede diferenciar entre angina estable e inestable. La *angina estable* es aquella cuyas características clínicas no han variado en el último mes; suele tratarse de una angina de esfuerzo de larga evolución. La *angina inestable* ha aparecido o empeorado en los últimos 30 días. Por lo general se debe a un empeoramiento agudo de la irrigación cardíaca por rotura parcial de una placa ateromatosa con trombosis coronaria incompleta, aunque también puede deberse a vasospasmo u otras causas. El término inestable indica que la evolución del paciente es imprevisible, pero no necesariamente desfavorable; no obstante, su pronóstico suele ser peor que el de la angina estable y generalmente requiere tratamiento hospitalario.

2. Mecanismos fundamentales de producción de la angina

En condiciones basales, el corazón extrae gran parte (65-75 %) del oxígeno contenido en la sangre coronaria que lo irriga. Cuando existe un aumento del trabajo cardíaco, se incrementan los requerimientos miocárdicos de oxígeno. Estos mayores requerimientos no pueden satisfacerse exclusivamente por una extracción adicional del oxígeno sanguíneo, por lo que es preciso aumentar el riego coronario. En un individuo normal, el flujo sanguíneo coronario puede incrementarse de 4 a 6 veces si es necesario; por ello, tanto en condiciones basales como cuando hay un aumento de trabajo cardíaco, existe un perfecto equilibrio entre la demanda de oxígeno por el miocardio y el aporte de este gas por la circulación coronaria. Sin embargo, en los individuos normales el riego sanguíneo de las distintas regiones cardíacas es heterogéneo y comparativamente existe una irrigación menor de la región subendocárdica que de la subepicárdica. Esto se debe a que durante la sístole todo el músculo cardíaco se contrae hacia el centro del ventrículo, lo que genera un gradiente de presión intramiocárdica. Así, la presión en el área subendocárdica es mucho mayor que en la región subepicárdica y el flujo sanguíneo coronario en los vasos transmurales y subendocárdicos es mínimo. Para compensar esta relativa isquemia subendocárdica causada por la contracción cardíaca, durante la diástole se pone en marcha un mecanismo autorregulador que favorece una vasodilatación coronaria subendocárdica y genera mayor aporte sanguíneo a esta zona que a la subepicárdica. En cualquier caso, a pesar de este mecanismo compensador, los aumentos de la demanda o las disminuciones de la oferta de oxígeno al corazón podrán causar alteraciones isquémicas más fácilmente y en mayor medida en la zona subendocárdica.

En el ataque anginoso se produce una isquemia miocárdica transitoria como consecuencia de un *desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno cardíacos.* Este desequilibrio se debe fundamentalmente a una disminución patológica de la oferta, como consecuencia de alteraciones graves en la circulación coronaria. La causa más frecuente de disminución de riego sanguíneo coronario es la aterosclerosis. Las placas ateromatosas, al obstruir la circulación, impiden que se produzca un aumento de riego coronario suficiente para compensar los mayores requerimientos ocasionados por situaciones de esfuerzo. Más raramente, el riego sanguíneo miocárdico se ve reducido por vasospasmos coronarios que pueden provocar ataques anginosos en situaciones de reposo. En determinados individuos, la aterosclerosis y el vasospasmo coexisten en la génesis del ataque anginoso. Un factor etiopatogénico adicional en los pacientes con angina inestable es la trombosis coronaria que disminuye el aporte de sangre y, por lo tanto, de oxígeno al miocardio.

3. Mecanismos fundamentales de la acción antianginosa de los fármacos

Los fármacos antianginosos carecen de actividad antiálgica propiamente dicha, pero suprimen el dolor anginoso ya establecido y previenen la aparición de las crisis anginosas porque *restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio.* Ello es posible gracias a la capacidad de estos fármacos de modificar alguno o varios de los factores que controlan dicho equilibrio. La demanda de oxígeno miocárdica es directamente proporcional a la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y la tensión de la pared ventricular durante la sístole (fig. 40-1). A su vez, los valores de estas variables dependen de factores neurohumorales (principalmente, el tono simpático cardíaco) y de la cuantía del retorno venoso y de la presión arterial. Por lo tanto, los fármacos que reduzcan los valores de frecuencia y contractilidad cardíacas, el retorno venoso y la presión arterial podrán *disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio* y ejercer un efecto antianginoso.

Asimismo, la oferta de oxígeno al miocardio depende del contenido arterial de oxígeno, de su capacidad para disociarse de la hemoglobina y del flujo sanguíneo coronario (fig. 40-1). Este último está determinado fundamentalmente por el calibre coronario, la viscosidad sanguínea, el tiempo de perfusión endocárdica (que depende de la frecuencia cardíaca y, en particular, de la duración de la diástole, ya que la compresión de los vasos intramurales y del plexo subendocárdico durante la sístole reduce el flujo transmural coronario) y el gradiente de perfusión coronario (determinado por la diferencia entre la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión diastólica aórtica). Los fármacos antianginosos podrán *aumentar la oferta de oxígeno al miocardio* al inhibir el vasospasmo coronario, incrementar la duración de la diástole (y, por lo tanto, la distribución transmural de flujo coronario) y/o reducir la presión telediastólica ventricular, con el consiguiente aumento del gradiente de perfusión.

Los principales grupos de fármacos antianginosos son los nitratos, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio; también se emplea la molsidomina. Todos estos fármacos son capaces de reducir el consumo miocárdico de oxígeno y/o aumentar su aporte, por distintos mecanismos (tabla 40-1). Así, el menor consumo de oxígeno puede conseguirse disminuyendo el retorno venoso (nitratos, molsidomina) o reduciendo la frecuencia y la contractilidad cardíacas (bloqueantes β, algunos antagonistas del calcio). Muchos antianginosos impiden el vasos-

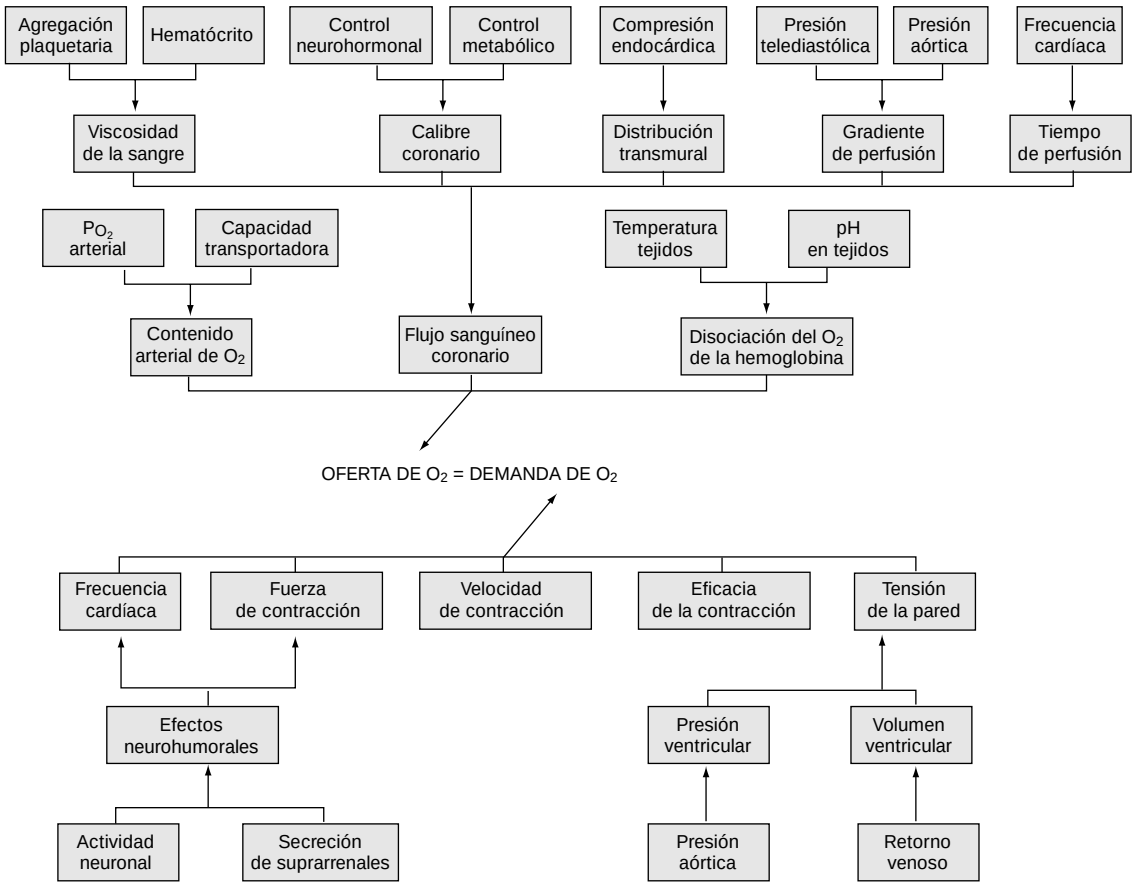


Fig. 40-1. Factores que influyen en la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio.

Tabla 40-1. Efectos de los fármacos antianginosos que contribuyen a su utilidad terapéutica en la angina de pecho

Antianginoso	Consumo de oxígeno				Aporte de oxígeno		
					Flujo coronario		
	Presión arterial	Retorno venoso	Frecuencia cardíaca	Contractilidad	Total	Área isquémica	Vasospasmo coronario
Nitratos	= ↓	⇊	= ↑	= ↑	= ↑	↑↑	↓
β-Bloqueantes	= ↓	= ↑	⇊	⇊	= ↓	↓ = ↑	= ↑
Antagonistas del calcio	= ↓	= ↓	↓ = ↑	= ↓	↑	↑	⇊
Molsidomina	= ↓	⇊	= ↑	=	= ↑	↑	↓

pasmo coronario (antagonistas del calcio, nitratos y molsidomina) y, consecuentemente, aumentan el aporte de oxígeno al miocardio (tabla 40-1).

II. NITRATOS Y NITRITOS

1. Características químicas

Los nitratos y nitritos orgánicos son ésteres del ácido nítrico (C-O-NO_2) y del ácido nitroso (C-O-NO), respectivamente (fig. 40-2). Entre los *nitratos* se encuentran: **trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida** y **tetranitrato de pentaeritritol.** El más característico de los *nitritos* es el **nitrito de amilo,** un líquido muy volátil que rara vez se emplea como antianginoso.

2. Efectos farmacológicos

2.1. Efectos vasculares

La vasodilatación es el efecto más importante de los nitritos y nitratos; es consecuencia de una acción directa e inmediata sobre el territorio vascular y es fácilmente evidenciable con las dosis terapéuticas. Los nitratos dilatan venas, arterias y arteriolas de un modo desigual. Dosis pequeñas causan una marcada venodilatación que origina una redistribución del volumen circulante desde el corazón y los pulmones hacia las piernas y las áreas esplácnica y mesentérica. Dosis de nitratos ligeramente mayores causan un aumento en el diámetro y la conductancia arterial, que permite al ventrículo izquierdo una eyección sanguínea más eficiente. La dilatación de las arteriolas o los vasos de resistencia requiere dosis todavía más elevadas y causa una disminución de la resistencia vascular periférica y coronaria.

Dosis de nitratos que no alteran la presión arterial sistémica producen a menudo reducción de la resistencia pulmonar, dilatación arteriolar en la cara y el cuello con rubor, así como cefalea probablemente debida a dilatación de los vasos arteriales meníngeos. Dosis elevadas pueden ocasionar hipotensión arterial con palidez, mareos y activación de una respuesta simpática compensatoria. Grandes dosis pueden provocar tal grado de disminución de la presión arterial diastólica que la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca compensatorias agraven o incluso desencadenen el ataque de angina.

En la actualidad se considera que los nitratos, los nitritos y otras sustancias que contienen óxido de nitrógeno en su molécula (como el vasodilatador nitroprusiato; v. caps. 36 y 39) ejercen su efecto relajante de la musculatura lisa vascular mediante la estimulación de una enzima, la guanililciclasa soluble o citosólica. Tal estimulación favorece la formación de GMPc intracelular, el cual activa una proteín-cinasa que fosforila diversas proteínas. La identidad de estas proteínas se desconoce, pero es evidente que el resultado final consiste en una reducción en la concentración de calcio citosólico y una vasodilatación

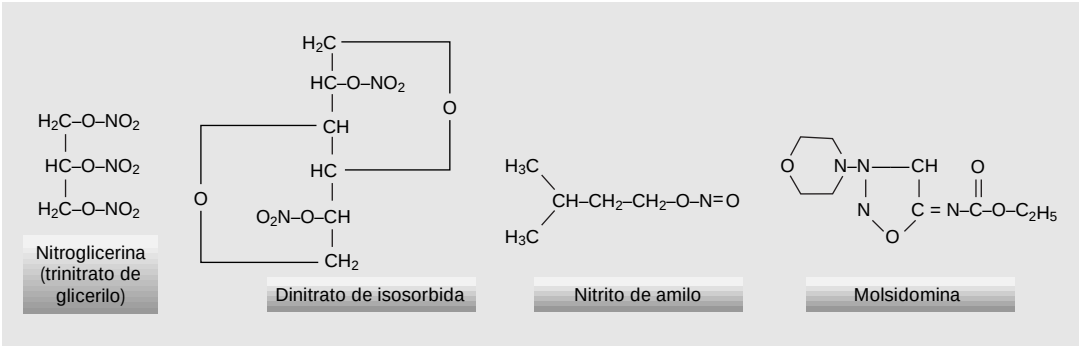


Fig. 40-2. Estructura química de nitratos, nitritos y molsidomina.

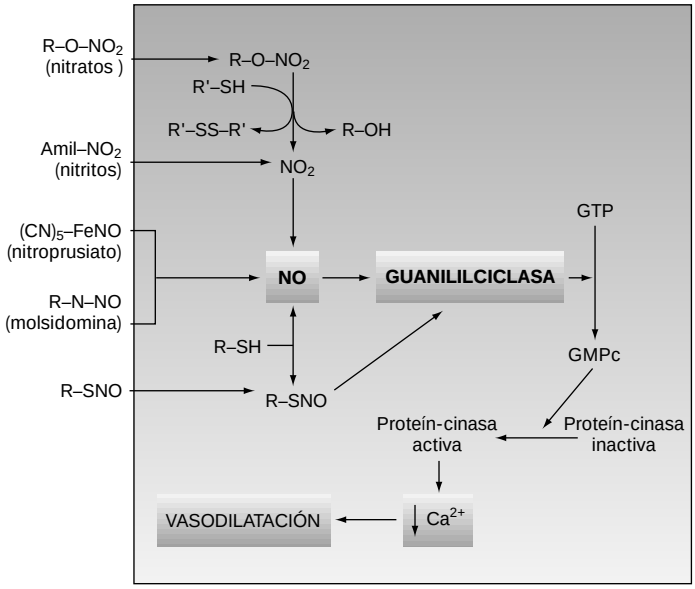


Fig. 40-3. Mecanismo propuesto para explicar la relajación del músculo liso por diversos fármacos que contienen óxido nítrico en su molécula. Las sustancias lipófilas atraviesan la membrana celular y liberan óxido nítrico (NO), directamente o a través de pasos intermedios. En el caso de los nitratos orgánicos, estos pasos intermedios requieren grupos sulfhidrilo (R-SH) intracelulares. El NO y/o los nitrosotioles (R-SNO) formados a sus expensas, activan la guanililciclasa soluble, aumentando la concentración de GMP cíclico intracelular (GMPc). Mediante acciones no bien caracterizadas, el GMPc favorece la relajación de la musculatura lisa vascular y de otras localizaciones.

(fig. 40-3). El mecanismo exacto por el que los nitritos y nitratos activan la guanililciclasa tampoco es perfectamente conocido, aunque se ha propuesto que esos productos liberarían intracelularmente óxido nítrico (NO) que, tras combinarse con compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (-SH), formaría S-nitrosotioles (R-SNO); tanto el óxido nítrico como los nitrosotioles serían los estimulantes directos de la guanililciclasa (fig. 40-3) (v. cap. 20, III).

2.2. Otros efectos

Los nitritos y nitratos son capaces de actuar sobre casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo. Así, provocan relajación de la musculatura bronquial, del aparato gastrointestinal, del tracto biliar, los uréteres y el útero. La intensidad de estos efectos es difícil de prever y su aplicabilidad terapéutica, escasa. No obstante, en ocasiones se han empleado para tratar casos de espasmos esofágicos o del esfínter de Oddi.

3. Mecanismo de la acción antianginosa

La actividad antianginosa de los nitratos en la *angina típica* o *de esfuerzo* depende en gran medida de su capacidad para *reducir la demanda de oxígeno por el miocardio,* mediante los efectos sobre la circulación sistémica que disminuyen la precarga y la poscarga. La intensa venodilatación que originan los nitratos produce una reducción del retorno venoso y de la presión y del volumen telediastólicos ventriculares, con la consiguiente disminución de la precarga. Además, la vasodilatación arterial disminuye la tensión sistólica de la pared ventricular y, como consecuencia, la poscarga.

Los nitratos no aumentan el flujo coronario total en los pacientes con angina de esfuerzo, pero al parecer causan una *redistribución del flujo sanguíneo cardíaco* de la zona subepicárdica a la subendocárdica, con el consiguiente aumento de oxigenación del territorio subendocárdico isquémico. Los factores hemodinámicos responsables de estos hechos no son totalmente conocidos, aunque se ha demostrado la participación de la dilatación de los vasos epicárdicos e intramurales, el aumento del gradiente de presión para la perfusión a través de la pared ventricular (ocasionado por la disminución de las presiones telediastólica y sistólica ventriculares) y la recuperación del mecanismo de autorregulación anteriormente expuesto (v. I, 2).

En la *angina causada por vasospasmo coronario,* la actividad vasodilatadora directa de los nitratos probablemente representa el mecanismo más importante de su acción antianginosa, pues permite normalizar el aporte de oxígeno disminuido. No obstante, la disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio también desempeña un papel relevante en este caso.

Independientemente del tipo de angina, las consecuencias finales de la acción de los nitratos consisten en una disminución o la abolición del dolor anginoso ya instaurado y en un aumento del tiempo de ejercicio o grado de estrés soportado sin que aparezcan dolor o signos ECG de isquemia miocárdica.

4. Características farmacocinéticas

4.1. Trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)

Este producto se absorbe fácilmente por la mucosa sublingual, el tubo gastrointestinal y la piel, pero es sometido a un aclaramiento muy rápido, por lo que su semivida de eliminación es de 2-3 min. El rápido aclaramiento se debe a un intenso metabolismo hepático por la glutatión-nitrato-reductasa y a una elevada acumulación del fármaco en el tejido vascular, donde también se metaboliza. Los metabolitos resultantes, 1,2-glicerildinitrato y 1,3-glicerildinitrato, son mucho menos activos que el producto original. Estos metabolitos posteriormente se convierten en mononitratos que se eliminan como glucuronoconjugados por vía renal.

Existe gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos y en el tiempo necesario para el comienzo de la acción y la duración de ésta, utilizando las mismas dosis, vía de administración y forma farmacéutica (tabla 40-2), por lo que es muy importante individualizar el tratamiento. Para ello no es útil la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco puesto que no existe una relación estrecha entre concentración plasmática y respuesta.

Cuando se requiere un efecto inmediato es de gran utilidad la administración sublingual, pero la duración de la acción por esta vía es corta. En cambio, si se precisa una acción prolongada, habrá que recurrir a los preparados de liberación sostenida por vía oral, las formas de administración cutánea o la infusión IV continua en ciertas circunstancias (angina inestable, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva). No obstante, estas formas de administración pueden ocasionar una acusada tolerancia al efecto del fármaco (v. 6).

4.2. Dinitrato de isosorbida

Este producto también se absorbe fácilmente tras administración sublingual, oral y cutánea, pero su biodisponibilidad por estas vías no es total, pues sufre una gran metabolización hepática y vascular. Tanto sus niveles plasmáticos como la duración de sus efectos muestran una notable variabilidad interindividual (tabla 40-2). La semivida de eliminación plasmática es más prolongada que la de la nitroglicerina y parece aumentar tras la administración repetida, aunque en este caso la intensidad de los efectos puede disminuir por desarrollarse tolerancia. Como consecuencia de su metabolización se generan dos metabolitos activos, 2 y 5-mononitrato de isosorbida, los cuales se eliminan más lentamente y, al parecer, son responsables en parte de la actividad del producto original.

4.3. 5-Mononitrato de isosorbida

A diferencia de los restantes nitratos presenta una biodisponibilidad oral cercana al 100 % y la variabilidad interindividual de sus parámetros farmacocinéticos es pequeña. Se metaboliza en el hígado mediante reacciones de desnitración y glucuronoconjugación, siendo los metabolitos resultantes totalmente inactivos. El 95 % de la dosis se excreta por vía renal en forma de metabolitos. La semivida de eliminación plasmática es de 4-5 horas (tabla 40-2).

Tabla 40-2. Principales características de la acción antianginosa de los nitratos

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$	Comienzo de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de acción	Dosis recomendada habitual
Nitroglicerina						
Intravenosa	100	2-3 min	< 1			20-100 µg/min
Sublingual	30-40		2-5	4-8	10-30 min	0,2-0,8 mg
Oral	1-20		20-45	45-120	2-6 h	0,5-13 mg/8-12 h[a]
Ungüento (2 %)			15-60	30-120	3-8 h	1,2-5 cm/4-8 h
Disco o parche transdérmico	75-90		30-60	60-180	12-24 h	2,5-15 mg/24 h
Dinitrato de isosorbida						
Sublingual	30-60	30-50 min	5-20	15-60	45-120 min	2,5-10 mg
Oral	20-25	Hasta 10 h[b]	15-45	45-120	2-8 h	10-60 mg/8-12 h[a]
5-Mononitrato de isosorbida						
Oral	90-100	4-5 h	15-45	60-120	4-10 h	20-40 mg/8-12 h
Oral *retard*	90-100		60-90	180-240	10-14 h	40-120 mg/24 h
Tetranitrato de pentaeritritol						
Oral			20-60	60-120	3-6 h	40-80 mg/12 h[a]

[a] Las dosis y los intervalos se refieren a los preparados de liberación sostenida.
[b] Los valores más elevados se obtienen tras administración crónica.

5. Reacciones adversas

La mayoría de los efectos indeseables causados por los nitratos se deben a su capacidad vasodilatadora. La cefalea es el más común de estos efectos, sobre todo al comienzo del tratamiento. Usualmente disminuye tras unos días de terapia continuada, aunque a veces puede obligar a disminuir la dosis o administrar analgésicos menores. También es común la hipotensión ortostática, que puede ocasionar debilidad, mareos, taquicardia compensadora y reacciones sincopales de intensidad variable. En general, estas reacciones se controlan colocando al paciente en posición supina y levantándole las piernas para aumentar el retorno venoso.

Más rara vez se ha descrito la aparición de náuseas y vómitos, rubor facial y, en algunos pacientes, bradicardia. Todos los nitratos producen a veces erupciones cutáneas, cuya incidencia parece mayor con las formas de administración transdérmica. En este último caso, para reducir su incidencia es útil ir cambiando periódicamente el lugar de aplicación. Cuando se produce una intoxicación grave o en pacientes con déficit de NADH-metahemoglobín-reductasa puede aparecer metahemoglobinemia por la acción oxidante del nitrito sobre la hemoglobina.

6. Tolerancia y dependencia

La administración continuada de nitratos determina el desarrollo de tolerancia a los efectos hemodinámicos, con la consiguiente pérdida de eficacia. La tolerancia es cruzada entre los distintos nitratos, se desarrolla con rapidez (24-48 horas) y se reduce o desaparece tras un corto período (8-12 horas) libre de tratamiento. En general es rara y poco manifiesta con los preparados sublinguales de corta duración de acción, pero puede ser importante con el empleo a intervalos frecuentes de las preparaciones orales de liberación sostenida y, en particular, con las formas de administración transdérmica que liberan producto durante las 24 horas del día.

La tolerancia no tiene una causa farmacocinética puesto que el nivel plasmático de nitrato no sólo no disminuye sino que puede estar aumentado. El mecanismo concreto por el que se desarrolla la tolerancia no es bien conocido, aunque se han propuesto varios: *a)* depleción de gupos sulfhidrilo; *b)* menor activación de la guanililciclasa a nivel vascular; *c)* activación de mecanismos neurohumorales, con aumento del nivel plasmático de noradrenalina, renina y arginina-vasopresina, y *d)* expansión del volumen plasmático. Es probable que la contribución relativa de cada uno de estos mecanismos al desarrollo de la tolerancia sea diferente en los distintos lechos vasculares.

El grado de tolerancia desarrollado por los distintos pacientes a un mismo régimen terapéutico es muy variable e imposible de predecir al comienzo del tratamiento. Con objeto de minimizar su incidencia y repercusiones terapéuticas se ha sugerido que es deseable la existencia de un intervalo (6-10 horas) libre de tratamiento a lo largo del día. Para ello se retirará el parche durante dicho intervalo o se utilizará un régimen terapéutico oral asimétrico (p. ej., administrando el fármaco a las 8 y a las 15 horas cuando se empleen productos con 12 horas de duración). Durante el período libre de nitratos, algunos pacientes pueden necesitar un antianginoso adicional (bloqueante β-adrenérgico o antagonista del calcio) para evitar un rebote de la isquemia miocárdica.

Además, está claramente demostrado que algunos trabajadores de fábricas de nitroglicerina, que permanecen expuestos a concentraciones elevadas del producto durante períodos prolongados, desarrollan *dependencia* a los nitratos. Se manifiesta por una reacción de abstinencia con ataques anginosos e incluso infarto agudo de miocardio al suspender la exposición continuada al fármaco.

La dependencia a los nitratos no es común durante el empleo clínico habitual, pero al retirar bruscamente la medicación a pacientes tratados a largo plazo con dosis elevadas, se ha observado vasoconstricción de rebote en los vasos coronarios y digitales. Para evitar la aparición de estas respuestas de rebote es importante reducir progresivamente la dosis de fármaco, si se ha de suprimir la medicación.

7. Aplicaciones terapéuticas

La nitroglicerina es un producto volátil que debe conservarse en frascos de vidrio herméticamente cerrados y protegidos de la luz y el calor. A pesar de ello, las tabletas convencionales de nitroglicerina pierden progresivamente eficacia y es necesario renovarlas cada 6-12 meses. El dinitrato y el mononitrato de isosorbida no tienen problemas de conservación. Los datos referentes a las dosis y la duración de los efectos de los nitratos más utilizados se indican en la tabla 40-2.

7.1. Angina de esfuerzo

a) En el *ataque anginoso agudo* ya instaurado el fármaco de elección es la nitroglicerina por vía sublingual en forma de aerosol o de tableta (si se emplean grageas, deberán romperse con los dientes antes de situarlas bajo la lengua). La dosis que deben emplearse es variable según el individuo y oscila entre 0,2 y 0,8 mg. Si los síntomas no mejoran con la primera dosis, se puede repetir la administración de ésta o de dosis más elevadas, con intervalos de 5 min. Si el ataque no es yugulado con esta estrategia terapéutica en un período de 15 min, el enfermo debe acudir urgentemente a un hospital, pues puede tratarse de un infarto de miocardio, en cuyo caso requerirá otro tratamiento. El dinitrato de isosorbida por vía sublingual tarda más tiempo en comenzar a actuar, por lo que se lo considera de segunda elección en estas circunstancias.

b) En la *prevención del ataque anginoso* se pueden diferenciar dos formas de empleo. En la *profilaxis a corto plazo,* inmediatamente antes de un esfuerzo físico o tensión emocional que se prevé que puede desencadenar un ataque de angina, suele emplearse nitroglicerina por vía sublingual. No obstante, en este caso la mayor duración de acción de las tabletas bucales de nitroglicerina (inser-

tando la tableta bajo el labio superior en contacto con la encía) o del dinitrato de isosorbida sublingual pueden hacerlos preferibles en algunas circunstancias. En la *profilaxis a largo plazo* se emplean nitratos por vía oral o alguno de los preparados para uso tópico de nitroglicerina. Las dosis y los preparados de elección son muy variables según el tipo y el número de crisis, y la respuesta particular de cada paciente.

7.2. Angina de reposo

La nitroglicerina sublingual es también el tratamiento de elección si el ataque agudo ya se ha instaurado. Para la profilaxis a largo plazo se pueden emplear nitratos de acción prolongada, pero muchos autores consideran preferibles los antagonistas del calcio (v. IV).

7.3. Angina inestable

Los nitratos representan una de las terapias de primera línea en los pacientes con angina inestable. Es usual la administración de nitroglicerina mediante infusión intravenosa continua en los pacientes de alto riesgo; en el resto de pacientes, la elección del fármaco, la dosis y la vía de administración idónea dependerán de la gravedad del cuadro y otras circunstancias del paciente.

7.4. Insuficiencia cardíaca congestiva

La utilización de los nitratos en el tratamiento de esta enfermedad se expone en el capítulo 36.

7.5. Infarto agudo de miocardio

La administración IV de nitroglicerina en pacientes con infarto de miocardio mejora los signos de congestión pulmonar, disminuye los signos ECG indicativos de isquemia miocárdica y parece que limita el tamaño del área infartada. Además, una valoración conjunta de los resultados de 7 estudios aleatorios ha mostrado que la nitroglicerina IV reduce significativamente la mortalidad si se administra en las primeras horas tras el infarto. No obstante, algunos autores consideran necesaria la realización de un ensayo clínico que incluya varios miles de pacientes y demuestre taxativamente la eficacia de la nitroglicerina IV para disminuir la mortalidad postinfarto antes de aceptar su empleo de rutina en esta enfermedad. Otros fármacos, como los fibrinolíticos (v. cap. 46), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (v. cap. 36) o los bloqueantes β-adrenérgicos (v. III, 5) han demostrado claramente su eficacia en este tipo de estudios.

III. BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Sus características farmacológicas fundamentales se describen en el capítulo 16, y su utilización como antiarrítmicos y antihipertensores en los capítulos 38 y 39, respectivamente. En este capítulo sólo se analiza su actividad antianginosa.

1. Efectos antianginosos

En pacientes con *angina de esfuerzo,* los β-bloqueantes aumentan la tolerancia al ejercicio, reducen la frecuencia de los ataques y sus manifestaciones ECG, y disminuyen el consumo diario de nitroglicerina y la incidencia de arritmias. La eficacia antianginosa de los diferentes β-bloqueantes es similar, independientemente de las diferencias en cuanto a liposolubilidad, capacidad estabilizante de membrana, cardioselectividad y actividad simpaticomimética intrínseca que presentan estos fármacos (v. cap. 16). No obstante, algunos trabajos han sugerido que los productos con actividad simpaticomimética intrínseca pueden tener menor eficacia en pacientes con angina de esfuerzo grave. Los agentes cardioselectivos pueden presentar alguna ventaja en pacientes con broncospasmo, aunque muchos autores consideran preferible en estos pacientes el empleo de antagonistas del calcio.

Los β-bloqueantes no son útiles en la *angina de reposo,* ni en pacientes en los que el componente vasospástico desempeña un papel etiológico importante en la angina. De hecho, pueden ocasionar un agravamiento del cuadro anginoso en estos enfermos.

2. Mecanismo de la acción antianginosa

El efecto beneficioso de los β-bloqueantes en la angina de esfuerzo deriva fundamentalmente de su capacidad para *reducir la demanda de oxígeno por el miocardio,* al disminuir la estimulación simpática característica de las situaciones desencadenantes del ataque. Concretamente, la reducción del trabajo y del consumo de oxígeno cardíacos que ejercen estos fármacos se debe a su capacidad de disminuir la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial. Pero no todas las acciones de los β-bloqueantes son beneficiosas puesto que, sobre todo a dosis altas, sus efectos cronotrópico e inotrópico negativos aumentan el volumen ventricular telediastólico y prolongan el tiempo de eyección sistólica. Estos efectos incrementan los requerimientos de oxígeno y contrarrestan parcialmente su acción antianginosa.

Los β-bloqueantes también pueden reducir el flujo coronario total y aumentar la resistencia vascular coronaria, lo que explicaría su ineficacia en la angina de reposo. En los pacientes con angina de esfuerzo, aunque estos fármacos disminuyen el flujo coronario total (lo que teóricamente podría ser perjudicial), causan una redistribución de este flujo desde la zona subepicárdica hacia la subendocárdica, por lo que favorecen la irrigación de las zonas peor perfundidas y con mayor riesgo de isquemia. El incremento del flujo sanguíneo suben-

docárdico parece debido al aumento del tiempo de perfusión diastólica (por la bradicardia) y a la disminución de la compresión sistólica endocárdica, causada por la reducción de la contractilidad cardíaca y la presión arterial.

3. Peculiaridades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de los β-bloqueantes se expusieron con detalle en el capítulo 16. Es interesante destacar que los niveles plasmáticos de estos fármacos no están estrechamente relacionados con el efecto antianginoso y que su determinación no es útil como guía de la terapia.

4. Aplicación terapéutica en la angina

Son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo* y muchos autores los consideran los agentes de elección para esta indicación, especialmente si el paciente ha sufrido un infarto de miocardio con anterioridad o si presenta una angina de esfuerzo grave (grados III o IV). Las dosis deben individualizarse y varían según el preparado y las características de cada paciente (tabla 40-3). La administración repetida de estos fármacos no genera tolerancia a su efecto antianginoso. La asociación de β-bloqueantes y nitratos ejerce un efecto antianginoso sinérgico y se emplea con frecuencia en pacientes con angina de esfuerzo de grados III y IV. Esta asociación es muy útil, pues los β-bloqueantes contrarrestan la taquicardia y el aumento de la contractilidad cardíaca que a veces producen los nitratos, mientras que éstos antagonizan el aumento del volumen ventricular telediastólico, del tiempo sistólico de eyección y de la resistencia vascular coronaria ocasionada por los β-bloqueantes.

Tabla 40-3. Dosificación de bloqueantes β-adrenérgicos y antagonistas del calcio en la angina de pecho

Fármaco	Dosis
β-Bloqueantes	
Acebutolol	200-300 mg/12 h
Atenolol	50-200 mg/24 h
Bisoprolol	5-20 mg/24 h
Carteolol	5-15 mg/12 h
Celiprolol	200-400 mg/24 h
Metoprolol	50-100 mg/8-12 h
Nadolol	40-80 mg/24 h
Oxprenolol	40-160 mg/8 h
Oxprenolol *retard*	160 mg/24 h
Penbutolol	40 mg/24 h
Pindolol	2,5-5 mg/8 h
Propranolol	40-60 mg/6-8 h
Propranolol *retard*	160 mg/24 h
Timolol	10-30 mg/12 h
Antagonistas del calcio[a]	
Amlodipino	5-10 mg/24 h
Diltiazem	60-120 mg/8 h
Diltiazem *retard*	120 mg/12 h
Felodipino	5-10 mg/24 h
Nicardipino	20-40 mg/8 h
Nifedipino	10-20 mg/6-8 h
Nifedipino *retard*	20-60 mg/12 h
Nisoldipino	10 mg/12 h
Verapamilo	40-120 mg/6-8 h
Verapamilo *retard*	120-240 mg/12 h

[a] En la angina variante son necesarias las dosis máximas del rango propuesto.

Los bloqueantes β-adrenérgicos están contraindicados en la angina de reposo y en la angina mixta deben emplearse siempre asociados a nitratos y/o antagonistas del calcio. En ausencia de contraindicaciones, los bloqueantes β-adrenérgicos se emplean como una terapia de primera línea en el tratamiento de la angina inestable. Cualquier fármaco por vía oral es útil en pacientes con riesgo bajo o medio; en los pacientes de alto riesgo pueden emplearse propranolol, metoprolol o atenolol por vía intravenosa.

Las reacciones adversas y toxicidad fueron detalladamente comentadas en el capítulo 16. No obstante, es importante señalar la necesidad de no suspender bruscamente la administración de estos fármacos en pacientes con insuficiencia coronaria grave, pues se puede desencadenar una respuesta de abstinencia con dolor anginoso, infarto de miocardio o, incluso, muerte súbita.

5. Eficacia postinfarto

En el empleo de los β-bloqueantes en esta circunstancia hay que diferenciar dos estrategias: el uso a corto plazo inmediatamente después del infarto y el uso a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a él. Con la *administración inmediata postinfarto* se consigue reducir la mortalidad (fundamentalmente al prevenir la rotura cardíaca y la fibrilación ventricular), el tamaño del infarto y la aparición de reinfartos y paros cardíacos no fatales. Para conseguir estos efectos es esencial comenzar el tratamiento lo más rápidamente posible y siempre antes de transcurridas 12 horas desde el infarto.

En el estudio de administración inmediata postinfarto más amplio realizado hasta el momento (16.027 pacientes), la pauta empleada fue una inyección IV lenta (5 min) de 5 mg de atenolol, que se repitió a continuación si la frecuencia cardíaca era de 60 lat./min o superior. A los 10 min de la inyección y si las condiciones hemodinámicas lo permitían, se administraban 50 mg de atenolol por vía oral y se continuaba con 50 mg cada 12 horas durante 6 días.

El *uso mantenido a largo plazo* de β-bloqueantes en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio reduce el riesgo de muerte y de reinfarto no fatal. Para conseguir un máximo efecto protector, el tratamiento debería instaurarse entre 1 y 4 semanas después del infarto y mantenerse durante 1-3 años (v. cap. 36).

IV. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

En el capítulo 37 se expusieron sus características farmacológicas generales y en los capítulos 38 y 39 su empleo como antiarrítmicos y antihipertensores. En éste sólo se comentarán sus acciones antianginosas. Este grupo de fármacos está compuesto por un elevado número de productos (v. cap. 37) pero sólo algunos de ellos se emplean como antianginosos. Entre éstos se encuentran diversas dihidropiridinas **(nifedipino, nicardipino, nisoldipino, amlodipino** y **felodipino),** el **verapamilo** y el **diltiazem.**

1. Mecanismo de la acción antianginosa

La acción antianginosa está directamente relacionada con su capacidad para bloquear la entrada de calcio (a través de los canales de calcio dependientes del voltaje) a las células cardíacas y las de la musculatura lisa vascular coronaria y sistémica. Ejercen una acción vasodilatadora que afecta en mayor medida las arterias que las venas, por lo que no aumentan la capacitancia venosa ni reducen el retorno cardíaco. En cambio, producen una vasodilatación arterial coronaria, en particular si existe un vasospasmo espontáneo o desencadenado por diversos factores, y favorecen la redistribución del flujo hacia las zonas isquémicas. Todos estos efectos permiten un *mayor aporte de oxígeno al miocardio.* Asimismo, los antagonistas del calcio producen, en mayor o menor grado, dependiendo del fármaco considerado, una vasodilatación de arterias y arteriolas periféricas (lo que reduce la poscarga) y una reducción de la frecuencia y, en menor medida, de la contractilidad cardíacas (lo que disminuye el trabajo cardíaco y aumenta el tiempo de perfusión coronaria). La reducción de la poscarga y del trabajo cardíaco *disminuye la demanda de oxígeno por el miocardio.*

No todos los antagonistas del calcio afectan por igual la función cardíaca y vascular. Así, las dihidropiridinas producen una marcada vasodilatación, pero ejercen poco o ningún efecto depresor sobre los nodos SA y AV. La vasodilatación que provocan desencadena una respuesta simpática compensatoria con taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca, lo que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico y contrarresta parcialmente la acción antianginosa. La respuesta simpática compensatoria es particularmente manifiesta con los preparados de liberación normal de las dihidropiridinas de corta duración (p. ej., nifedipino) y mucho menos evidente con los preparados *retard* o las dihidropiridinas de larga duración (p. ej., amlodipino), por lo que estos últimos parecen preferibles. El verapamilo y el diltiazem tienen un mayor efecto depresor sobre los nodos cardíacos que las dihidropiridinas. En general, la vasodilatación que producen se acompaña de una pequeña bradicardia y la contractilidad cardíaca no se modifica o está ligeramente reducida. Ello es debido al hecho de que la respuesta simpática compensatoria a la vasodilatación no es capaz de revertir totalmente los efectos cronotrópico e inotrópico negativos de estos fármacos. Estas diferencias explican que la elección del antagonista del calcio idóneo dependa de la situación clínica del enfermo, su patología adicional a la angina y otros posibles tratamientos farmacológicos que reciba.

2. Aplicación en la angina

Los antagonistas del calcio son los fármacos de elección en la profilaxis a largo plazo de la *angina de reposo,* en particular en la angina variante. En estos enfermos son capaces de reducir la frecuencia de los ataques anginosos, disminuir los requerimientos de nitroglicerina e impedir los espasmos coronarios inducidos por frío o ergonovina. En general es preciso utilizar las dosis máximas tolerables (tabla 40-3) y, en algunos pacientes, puede ser necesario asociar un nitrato. A diferencia de los nitratos, la administración repetida de antagonistas del calcio no produce tolerancia a su efecto antianginoso. También son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo.* Por lo general se emplean en enfermos que no toleran nitratos ni β-bloqueantes o en los que no se consigue un control adecuado de las crisis con ellos. En estos últimos pacientes, los antagonistas del calcio pueden asociarse a nitratos y β-bloqueantes. Los antagonistas del calcio usualmente son una alternativa de segunda elección en los pacientes con *angina inestable,* aunque pueden ser útiles asociados a bloqueantes β-adrenérgicos o si existe un fuerte componente vasospástico.

Puesto que los nitratos reducen fundamentalmente la precarga y los antagonistas del calcio la poscarga, su asociación permite una mayor reducción de la demanda miocárdica de oxígeno que con cada uno de ellos por separado. La utilización conjunta de dihidropiridinas y nitratos es útil en pacientes anginosos con insuficiencia cardíaca, bloqueo AV o enfermedad del seno, pues en ellos el empleo de verapamilo, diltiazem o β-bloqueantes está contraindicado. No obstante, con dicha asociación puede aparecer una excesiva hipotensión que es contraproducente y debe ser evitada. La asociación de dihidropiridinas y bloqueantes β-adrenérgicos produce un efecto antianginoso sinérgico. Los β-bloqueantes suprimen la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca provocados por vía refleja por las dihidropiridinas y éstas reducen el posible vasospasmo coronario provocado por los β-bloqueantes. El diltiazem también incrementa el efecto antianginoso de los β-bloqueantes, aunque con esta asociación existe cierto riesgo de cardiodepresión excesiva, particularmente en pacientes con alteraciones del sistema de conducción o con insuficiencia cardíaca. El verapamilo probablemente no debería asociarse a β-bloqueantes, pues existe un riesgo elevado de depresión excesiva del cronotropismo y del inotropismo cardíacos. Cuando se asocien diltiazem o dihi-

dropiridinas con β-bloqueantes es preciso individualizar el tratamiento y controlar adecuadamente al paciente.

En el *infarto agudo de miocardio,* las dihidropiridinas de corta duración están contraindicadas, pues algunos datos sugieren que incluso pueden aumentar la incidencia de muerte y reinfarto. En cuanto al resto de antagonistas del calcio, el verapamilo aumenta la supervivencia en algunos estudios y el diltiazem reduce la incidencia de reinfarto en algunos subgrupos de pacientes. No obstante, el número de estudios realizados es pequeño y los datos obtenidos con ellos no son tan concluyentes como con los β-bloqueantes, por lo que de momento no parece indicado su uso rutinario para esta indicación (v. cap. 36).

Las reacciones adversas y contraindicaciones de los antagonistas del calcio se expusieron en el capítulo 37. Sin embargo, es importante destacar la necesidad de reducir paulatinamente la dosis en pacientes con angina de pecho grave, pues la supresión brusca del tratamiento puede desencadenar una respuesta de rebote, con aumento del número de crisis anginosas.

V. OTROS ANTIANGINOSOS

1. Molsidomina

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

La molsidomina es un profármaco que, tras sufrir diversos procesos metabólicos, genera dos metabolitos activos (SIN-1 y SIN-1A) que contienen un radical R-NNO que accede al interior celular y, bien como tal o al liberar NO, activa la guanililciclasa soluble (fig. 40-3). Esta activación aumenta la concentración intracelular de GMPc y produce vasodilatación. Por lo tanto, el mecanismo de actuación es muy similar al de otros nitrovasodilatadores y no debe extrañar que sus acciones farmacológicas también lo sean. La molsidomina ejerce un efecto vasodilatador que afecta fundamentalmente los vasos venosos, lo que le permite disminuir el retorno venoso y el volumen telediastólico ventricular (precarga); en menor medida produce una disminución de la presión arterial y de la poscarga. Todo ello favorece una reducción del consumo miocárdico de oxígeno. Además, la acción vasodilatadora sobre las arterias coronarias impide el vasospasmo característico de algunas formas de angina y aumenta el aporte de oxígeno al miocardio. La molsidomina también produce un efecto antiagregante plaquetario, cuyo mecanismo no es totalmente conocido, pero parece relacionado con una inhibición de la fosfolipasa C y de la entrada de calcio al interior plaquetario.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe correctamente por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-1,5 hora, pero su biodisponibilidad es del 44 ± 15 % por un fenómeno de primer paso hepático. El V_d es de unos 100 l y el aclaramiento plasmático total de 1 l/min, siendo su semivida plasmática de eliminación de 1-2 horas. El metabolismo hepático de la molsidomina genera el metabolito activo 3-morfolino-sidnonimina (SIN-1), el cual, por reacciones espontáneas no enzimáticas, genera otro metabolito activo (SIN-1A) y diversos productos inactivos.

1.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las cefaleas, que suelen remitir de forma espontánea al continuar el tratamiento. Más raramente aparecen hipotensión ortostática, que puede desencadenar una taquicardia compensadora con agravamiento de la angina, y trastornos gastrointestinales con anorexia, náuseas y vómitos.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza en la profilaxis a largo plazo en pacientes con angina de esfuerzo y de reposo a dosis de 2 mg cada 8-12 horas. Al parecer no se produce tolerancia a su acción antianginosa tras administración repetida. Existen algunos datos positivos sobre la utilidad de su asociación a β-bloqueantes en pacientes con angina de esfuerzo.

VI. TERAPÉUTICA DE LA ANGINA DE PECHO

1. Normas generales

Son de gran utilidad ciertas estrategias de prevención primaria que tienen como objetivo diagnosticar y tratar debidamente diversos factores de riesgo, como hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipemias, obesidad, diabetes e inactividad física. También es importante identificar y tratar posibles enfermedades coadyuvantes de la angina de pecho, como arritmias, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, anemia o poliglobulia. En todos los casos será necesario detectar los factores que desencadenan la crisis de angina (esfuerzo, estrés, frío, etc.) y si es posible, evitarlos.

2. Tratamiento farmacológico

La administración de fármacos antianginosos es muy eficaz en el tratamiento de la crisis anginosa ya instaurada y en la profilaxis del ataque de angina a corto y largo plazo. Siempre que no existan contraindicaciones, es recomendable el uso de ácido acetilsalicílico (100-200 mg/día) en la prevención secundaria de la angina de pecho estable.

Para el *tratamiento de la crisis,* la primera medida debe ser el cese de la actividad física o de la causa desencadenante y la administración de nitroglicerina por vía sublingual.

En la *angina de esfuerzo* hay que considerar si el tratamiento será a corto o largo plazo, la gravedad de la angina y el resto de enfermedades que sufre el paciente:

a) En la profilaxis a corto plazo, para evitar que aparezca el dolor ante un estímulo que se sabe de antemano que lo desencadena, son de gran utilidad los nitratos por vía sublingual.

b) En la profilaxis a largo plazo de los pacientes con angina de grados I o II son útiles cualquiera de los grupos de fármacos estudiados. La elección del fármaco y de la dosis concreta dependerá de la experiencia del médico,

la respuesta del paciente y el resto de enfermedades del individuo.

c) En los casos con angina de grados III y IV se consigue un mayor beneficio con bloqueantes β-adrenérgicos (solos o asociados a un antagonista del calcio) que con nitratos o antagonistas del calcio aisladamente. En aquellos casos no controlados con un solo fármaco es de elección la asociación de β-bloqueantes y dihidropiridinas (o nitratos si no se toleran éstas). También es útil la asociación de nitratos y antagonistas del calcio.

d) En los casos refractarios a la asociación de dos fármacos debería considerarse el tratamiento quirúrgico; hasta que éste se aplique o si está contraindicado, puede ser útil la asociación de nitratos, β-bloqueantes y antagonistas del calcio.

En la *angina de reposo,* los fármacos de elección son los antagonistas del calcio solos o asociados a nitratos. Las formas de presentación con horario previsible (p. ej., la angina nocturna) pueden beneficiarse de la nitroglicerina en aplicación tópica.

En la *angina mixta* se debe comenzar el tratamiento con la asociación de nitratos y β-bloqueantes o nitratos y antagonistas del calcio. En los casos refractarios se pueden asociar los tres grupos de fármacos.

Las formas de *angina inestable* deben considerarse una urgencia médica y requieren ingreso hospitalario (preferiblemente en la unidad coronaria), donde se procederá a tratamiento farmacológico y a un estudio de su anatomía coronaria por si fuera preciso recurrir a la cirugía. La asociación de ácido acetilsalicílico y heparina reduce la incidencia de infarto de miocardio y el número de muertes en estos pacientes, por lo que se utilizarán junto a nitratos y/o β-bloqueantes (v. caps. 36 y 46).

3. Tratamiento quirúrgico

La angioplastia y la cirugía de derivación coronaria representan alternativas terapéuticas de eficacia demostrada en pacientes refractarios al tratamiento medicamentoso. Para decidir sobre la indicación del tratamiento quirúrgico se valorarán la gravedad del cuadro clínico, los hallazgos anatómicos de la angiografía y la experiencia del equipo medicoquirúrgico responsable.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams J. Glyceryl trinitrates (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration. *Drugs* 1987; 34: 391-403.

Abrams J. The role of nitrates in coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 357-364.

Ahlner J, Andersson RGG, Torfgard K, Axelsson KL. Organic nitrates esters: clinical use and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 351-423.

Andersson KE, Hoglund P. Combination of nitrates with other antianginal drugs. *Drugs* 1987; 33(supl 4): 43-48.

Berrazueta JR, López-Jaramillo P, Moncada S. El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 421-431.

Bogaert MG. Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and topical preparations. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 1-11.

Brunelli C, Spallarosa P, Rossettin P, Caponnetto S. Recognition and treatment of unstable angina. *Drugs* 1996; 52: 196-208.

Campbell-Cowan J. Avoiding nitrate tolerance. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 96-101.

Editorial: Intravenous β-blockade during acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 79-80.

Flaherty JT. Nitrate tolerance. A review of the evidence. *Drugs* 1989; 37: 523-550.

Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kovaluk EA. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol* 1992; 70: 4B-10B.

Guyton AC. Circulación coronaria y cardiopatía isquémica. En: *Tratado de fisiología médica,* 7.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw Hill, 1988.

Kloner RA. Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1074-1078.

Martín Luengo C et al. Tratamiento médico de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 447-459.

McMurray J, Rankin A. Cardiology-I: Treatment of myocardial infarction, unstable angina, and angina pectoris. *BMJ* 1994; 309: 1343-1350.

North of England stable angina guideline development group. North of England evidence based guidelines development project: summary version of evidence based guideline for the primary care management of stable angina. *BMJ* 1996; 312: 827-832.

Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium entry blockade in angina pectoris. *NEngl JMed* 1989; 320: 709-717.

Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ. Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 372-384.

Sociedad Española de Cardiología. Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol* 1988; 41: 327-335.

Soward AL, Vanhaleweyk GLJ, Serruys PW. The haemodynamic effects of nifedipine, verapamil and diltiazem in patients with coronary artery disease. A review. *Drugs* 1986; 32: 66-101.

Strauss WE, Parisi AF. Combined use of calcium channel and beta-adrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina. Rationale, efficacy and adverse effects. *Ann Intern Med* 1988; 109: 570-581.

Thadani U, Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 32-43.

Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-1092.

Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-1297.

41

Farmacología de la insuficiencia vascular

J. Flórez

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Consideraciones generales sobre la terapéutica vascular

La farmacología de la enfermedad vascular está dirigida a prevenir, suprimir o restituir en lo posible las obstrucciones de la luz vascular, con el fin de evitar o aliviar las lesiones reversibles originadas en el correspondiente órgano tributario. La enfermedad vascular está condicionada por: *a)* el tipo de vaso afectado: arterial o venoso; *b)* el factor patogénico responsable de la disfunción vascular: fenómeno obstructivo o espasmo funcional, y *c)* el tipo de órgano afectado: cerebro, extremidades y órganos viscerales.

Desde un punto de vista farmacológico, es útil distinguir las arteriopatías orgánicas oclusivas y las vasculopatías funcionales. Entre las arteriopatías *orgánicas oclusivas* destacan sobre todo la arteriosclerosis obliterante y la oclusión arterial aguda por embolia arterial, siendo menos frecuente la tromboangitis obliterante y otras arteritis. Entre las vasculopatías *funcionales* destacan la enfermedad y el síndrome de Raynaud, la acrocianosis, la *livedo reticularis,* el eritema pernio y el pie de trinchera. Mención aparte merece la distrofia simpática refleja, relacionada con los síndromes de dolor.

Dentro de la *enfermedad arteriosclerótica,* y excluyendo el territorio *miocárdico* cuya peculiar farmacología se ha expuesto en el capítulo anterior, destacan por su frecuencia e importancia: *a)* las oclusiones vasculares de las extremidades que provocan el cuadro de la *claudicación intermitente; b)* los accidentes cerebrovasculares agudos que ocasionan fenómenos de *isquemia* e *infarto cerebrales,* y *c)* la denominada *enfermedad cerebrovascular crónica,* que forma un conjunto de cuadros clínicos de evolución crónica, diferenciable tanto del envejecimiento neuronal fisiológico como de las demencias (v. cap. 34).

La terapéutica de la enfermedad arteriosclerótica exige un abordaje polivalente en que los fármacos forman sólo un componente, a veces el menos importante. Así pues, se requieren medidas higiénicas de ejercicio físico, alimentación correcta, abstención de tabaco, control de enfermedades predisponentes (hipertensión, diabetes, hiperlipemias, etc.). En cuanto a los fármacos, será preciso utilizar primero los fármacos pertinentes según la enfermedad de base: antihipertensores, hipolipemiantes y antidiabéticos. Una vez establecida la enfermedad obstructiva, su tratamiento de elección es el quirúrgico, pero de manera complementaria se recurre a otras medidas farmacológicas cuya eficacia es con frecuencia muy discutible. Unas veces se utilizan como única solución terapéutica, otras como complemento de la acción quirúrgica para prevenir la recaída. Los fármacos utilizados son los *antiagregantes plaquetarios* y *anticoagulantes orales,* que se estudian en el capítulo 46, los *vasodilatadores* y los *hemorreológicos.* En el caso de la enfermedad cerebrovascular crónica se emplea, además, un grupo heterogéneo de compuestos de acción todavía mal definida y de eficacia clínica dudosa, basada en trabajos que, con frecuencia, están pobremente diseñados; unos de ellos se consideran más *cerebroactivos,* y se analizan en el capítulo 34, mientras que otros destacan más por su acción vasodilatadora y se estudian en el presente capítulo.

Las *vasculopatías funcionales* requieren una terapéutica vasodilatadora que puede ser de acción miotropa directa o por reducción del tono constrictor adrenérgico (bloqueantes α-adrenérgicos y deplecionadores adrenérgicos).

2. Acción vasodilatadora

Es evidente que el calibre de los vasos arterioscleróticos rígidos no puede aumentarse por la acción de estos fármacos, pero se pensaba que su acción consistiría en inhibir el vasospasmo que puede aparecer en la fase inicial de una obstrucción aguda o en facilitar la apertura de la circulación colateral, que hiciera llegar el flujo sanguíneo a la zona más comprometida. Sin embargo, estos objetivos no suelen cumplirse porque: *a)* los vasodilatadores pueden reducir ligeramente la presión arterial y aumentar, en lugar de disminuir, la resistencia de la circulación colateral; *b)* la dilatación afecta las anastomosis arteriovenosas, que limitan el flujo capilar real, y *c)* la acción vasodilatadora se realiza mejor en áreas sanas que

sustraen o roban hacia ellas el flujo de la zona más necesitada. El hecho de que un fármaco vasodilatador aumente el calor de la piel correspondiente al miembro afecto, o que aumente el flujo sanguíneo de un territorio determinado (un miembro o todo el cerebro), no indica necesariamente la mejoría del riego del área isquémica, ni que al aumento de ejercicio muscular haya de corresponder un aumento de flujo. En consecuencia, se comprende que no se haya podido demostrar de manera objetiva la eficacia de los vasodilatadores arteriales, ni en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, ni en el de la claudicación intermitente. A pesar de ello, todavía se mantiene de manera abundante la prescripción de estos compuestos.

Los pacientes con arteriosclerosis obliterante suelen estar asintomáticos en reposo, pero presentan dolor al realizar ejercicio (claudicación intermitente), debido al desequilibrio entre la demanda metabólica del músculo y la oferta de flujo sanguíneo. Puesto que el control de la circulación muscular es principalmente de tipo autorregulador, poco conseguirán los fármacos vasodilatadores que no pueda hacer el ejercicio físico cuidadosamente realizado hasta el máximo tolerable. Pero si los pacientes presentan lesiones isquémicas o dolor en reposo, se hace preciso incrementar el flujo sanguíneo de la piel; en estos casos, la acción del vasodilatador puede ser beneficiosa, pero sus resultados son altamente imprevisibles.

No obstante, es posible que una de las razones por las que la terapéutica vasodilatadora se muestre relativamente ineficaz sea su aplicación indiscriminada en todo tipo de arteriopatía obstructiva. Puesto que ha aumentado considerablemente el conocimiento de los factores patogénicos responsables de una determinada obstrucción, merced al aumento y a la mejoría de los métodos exploratorios, debe exigirse un avance paralelo en la aplicación terapéutica de los fármacos. La detección objetiva de fenómenos vasculares espásticos de carácter funcional, que contribuyen a agravar el cuadro isquémico y a empeorar la evolución, proporciona el fundamento para la administración de vasodilatadores, tanto mejores cuanto más específicos sean para la circulación regional en conflicto. La probabilidad de que puedan sucederse en el tiempo varios accidentes isquémicos (p. ej., los accidentes isquémicos transitorios de la circulación cerebral), de que en ellos aparezca un componente espástico y de que, a la larga, puedan desencadenar un infarto cerebral, abren otra posibilidad de acción beneficiosa para la terapéutica vasodilatadora, en particular la que muestra mayor selectividad por la circulación cerebral.

En el fenómeno isquémico, por otra parte, se desencadenan alteraciones celulares en las que el trasiego de iones Ca^{2+} puede desempeñar un papel patogénico importante. Su influencia se manifiesta no sólo a nivel estrictamente vascular, sino también en las células de los tejidos involucrados por la isquemia, en las que el Ca^{2+} se puede acumular y originar fenómenos tóxicos que dificultan la recuperación y empeoran la evolución. Se intenta actualmente influir sobre estos mecanismos mediante la administración de antagonistas del Ca^{2+}, con la esperanza de que reduzcan no sólo el espasmo vascular en respuesta a los diversos mediadores liberados en la zona isquémica, sino que dificulten también el movimiento anormal de Ca^{2+} hacia el interior de las células (v. cap. 34).

Por su mecanismo de acción, los fármacos que se utilizan como vasodilatadores se clasifican de la siguiente manera:

a) Antagonistas del calcio: se emplean diversas **dihidropiridinas** y el **diltiazem** (v. cap. 37), así como la **cinarizina** y la **flunarizina** (v. cap. 34).

b) Bloqueantes α-adrenérgicos: **prazosina** y **fenoxibenzamina** (v. caps. 16 y 39).

c) Deplecionado res de noradrenalina: **reserpina** y **guanetidina** (v. caps. 16 y 39).

d) Estimulantes β-adrenérgicos: **nilidrina** e **isoxuprina.**

e) Relajantes directos de fibra muscular lisa: **papaverina** y derivados **(etaverina); ácido nicotínico** y derivados, **nitroglicerina** y **nitroprusiato.**

f) Prostaglandinas: **epoprostenol** e **iloprost.**

3. Acción hemorreológica

El flujo sanguíneo depende, en primer lugar, del diámetro de los vasos; también, aunque en menor grado, de las propiedades relacionadas con la *viscosidad* de la sangre, es decir, la fricción interna producida por el desplazamiento mutuo de las capas de líquido en un flujo laminar. Esta viscosidad depende de: *a)* principalmente, las concentraciones de proteínas plasmáticas de elevado peso molecular, en especial el fibrinógeno y *b)* la agregación de eritrocitos, presente sobre todo cuando el flujo es muy lento, cuando abundan las proteínas plasmáticas que favorecen la agregación o cuando aumenta el hematócrito. El eritrocito tiene un diámetro medio de 8 μ, por lo que tiene que deformarse para pasar por capilares cuya luz tiene un diámetro menor. En condiciones de flujo rápido la fluidez es alta, pero en condiciones patológicas de estenosis arterial, el gradiente de presión en la microcirculación distal a la estenosis está reducido, el flujo capilar es lento y la viscosidad se convierte en un importante factor limitante.

La acción hemorreológica de los fármacos consiste en su capacidad de modificar la viscosidad de la sangre. Este efecto puede ejercerse sobre los elementos formes de la sangre o sobre las proteínas y lipoproteínas que se encuentran en solución.

En algunos de los fármacos anteriormente clasificados como vasodilatadores se han apreciado propiedades hemorreológicas: **pentoxifilina, flunarizina** y **cinarizina, isoxuprina** y **benciclano.**

II. GRUPOS FARMACOLÓGICOS

1. Antagonistas del calcio

Su farmacología es ampliamente tratada en el capítulo 37; las posibles acciones sobre la circulación cerebral (ataques isquémicos transitorios, ictus agudo isquémico y espasmo posthemorrágico) y sobre la participación del calcio en procesos postisquémicos son abordadas en el capítulo 34 (v. II, 2) y su eficacia en la isquemia coronaria se explica en el capítulo 40.

En la *enfermedad de Raynaud,* los antagonistas del calcio suprimen o reducen la frecuencia e intensidad del vasospasmo digital, mejoran los síntomas y aceleran la cicatrización de las úlceras digitales. Actualmente se los considera fármacos de elección y su eficacia es mayor en la enfermedad de origen idiopático que en otras formas asociadas a colagenosis (fenómeno de Raynaud), probablemente porque en éstas la gravedad del vasospasmo y la presencia de lesiones fijas de las arterias digitales podrían contrarrestar la vasodilatación inducida por el antagonista, algo que no sucede en los pacientes con enfermedad de Raynaud propiamente dicha. En cuanto a la dosificación, consúltese el capítulo 37. Aunque la mayor experiencia almacenada ha sido con el **nifedipino,** otros antagonistas son igualmente útiles.

Si bien la *migraña* dista de ser un cuadro de insuficiencia vascular propiamente dicha, no se puede negar en su patogenia la existencia de un componente espástico de los vasos craneales, responsable de muchos de sus síntomas (v. cap. 19). El nimodipino y el nicardipino, dentro de las dihidropiridinas, y la flunarizina son fármacos con un alto valor profiláctico. Cuando el espasmo vascular queda restringido al territorio vertebrobasilar (migraña de Bickerstaff), el fármaco profiláctico de elección es el **nimodipino,** a la dosis de 10 mg, 2-3 veces al día.

2. Bloqueantes α-adrenérgicos

Sus acciones se explican en los capítulos 16 y 39. La **prazosina** y sus derivados bloquean preferentemente los α_1-adrenoceptores. Reducen la vasoconstricción neurogénica en pacientes con síndrome de Raynaud primario o secundario, pero su eficacia puede disminuir a los 2 meses de tratamiento. La prazosina se emplea a la dosis de 1 mg, 2-3 veces al día, aunque en ocasiones se ha alcanzado la dosis de 8 mg/día. Recuérdese el fenómeno de «primera dosis».

La **fenoxibenzamina** no existe en España; la dosis oscila de 20 a 60 mg/día, repartidos en 2-3 tomas. Su bloqueo no es selectivo y puede ser irreversible.

3. Deplecionadores de noradrenalina

La **reserpina** depleciona las terminaciones simpáticas de su contenido en noradrenalina, a nivel central y periférico, pero también lo hace con la 5-HT en las terminaciones serotonérgicas y con la dopamina en las dopaminérgicas (v. cap. 16). Es útil en la enfermedad de Raynaud, en la que basta una sola dosis al día de 0,25-1 mg.

La **guanetidina** interfiere exclusivamente en la liberación de noradrenalina en las terminaciones del simpático periférico; al no atravesar la barrera hematoencefálica no actúa a nivel central. Sus acciones y propiedades se explican en el capítulo 39. En la enfermedad de Raynaud se utiliza a la dosis de 10-50 mg/día, pero dadas las molestias que ocasiona, se recomienda administrar sólo 10 mg/día en asociación con nitroglicerina o con un α_1-bloqueante.

4. Estimulantes β-adrenérgicos

La **nilidrina** y la **isoxuprina** aumentan el flujo del territorio muscular, pero no el de la piel. Su eficacia en la arteriosclerosis es muy discutible y en la enfermedad de Raynaud es nula.

5. Relajantes directos de la fibra muscular lisa

El **ácido nicotínico** o niacina es una vitamina del complejo B (factor antipelagra, v. cap. 59), que, a dosis suprafisiológicas, ejerce efectos farmacológicos de interés.

Produce vasodilatación, sobre todo de la piel, con intenso enrojecimiento y picor. A dosis elevadas, la vasodilatación alcanza otros territorios, aunque no suele ocasionar aumento de flujo muscular en las extremidades inferiores; incluso se ha observado, en ocasiones, reducción del flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio o después de éste. Los estudios realizados con administración prolongada dan también resultados ambiguos en enfermos con claudicación intermitente. Además de la acción vasodilatadora, tiene propiedades hipocolesterolemiantes (v. cap. 55).

La absorción oral es buena y se acumula en los hematíes; la semivida plasmática es de 45 min. Se elimina por orina en forma libre y en forma metabolizada.

La dosis es de 25-100 mg, 3-4 veces al día. Con preparados de acción mantenida se administran 300-400 mg, 2 veces al día.

Sus efectos secundarios consisten en enrojecimiento de la piel, sequedad y pigmentación de la piel. Puede provocar molestias gastrointestinales: son frecuentes náuseas, diarrea y dolor abdominal (conviene tomarlo con la comida). Puede aumentar el ácido úrico y agravar la diabetes. En administración crónica puede ocasionar alteraciones hepáticas, con ictericia o sin ésta.

El **nicotinato de xantinol** está compuesto por la asociación, en forma de sal, de un derivado de la teofilina y ácido nicotínico. Tiene propiedades vasodilatadoras e hipocolesterolemiantes propias del ácido nicotínico (v. cap. 55). Sus reacciones adversas son también similares. La dosis es de 100 mg, 3 veces al día.

El **nicotinato de inositol** tiene acciones parecidas y se administra a la dosis de 4 g/día.

La **papaverina** es un alcaloide bencilisoquinolínico extraído del opio (1 % del producto crudo), que carece de acción analgésica. Su principal acción farmacológica es relajar todo tipo de fibra muscular lisa, quizá como consecuencia de inhibir la fosfodiesterasa y elevar el AMPc. Produce vasodilatación arterial por relajación de los grandes vasos y arteriolas, incluidos los de la circulación cerebral y las extremidades. A dosis altas puede producir hipotensión y taquicardia. Provoca también relajación de la fibra lisa intestinal y vías biliares (v. cap. 44). Llega a deprimir la conducción cardíaca.

Su uso ha decaído al comprobarse que la vasodilatación no mejora la evolución de los accidentes cerebrovasculares ni la claudicación intermitente.

En cuanto a la **nitroglicerina,** su uso en pomada resulta útil en la enfermedad de Raynaud como complemento de fármacos antiadrenérgicos. Tanto ella como el **nitroprusiato** pueden ser útiles para contrarrestar los síntomas del ergotismo que aparecen en la intoxicación crónica con sustancias ergotamínicas (p. ej., en pacientes con ataques frecuentes de migraña que abusan de ergotamina).

El **naftidrofurilo** es un vasodilatador moderado con cierta actividad antagonista 5-HT. En el fenómeno de Raynaud y otras vasculopatías muestra cierta eficacia a la dosis de 100-200 mg, 3 veces al día.

6. Prostaglandinas

El **epoprostenol** (prostaciclina, PGI_2) se ensayó en el tratamiento de la arteriosclerosis obliterante, con resultados ambiguos. En algunos pacientes aumenta el flujo, reduce los síntomas de claudicación y cicatriza las úlceras, pero a menudo esta mejoría aparece una vez terminado el tratamiento, cuando ya ha desaparecido su acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, por lo que no se puede asegurar que ejerza una acción claramente beneficiosa.

El **iloprost** es un derivado sintético carbaciclínico del epoprostenol que mantiene las principales acciones de éste, pero es más estable y, por lo tanto, su acción es más duradera. Inhibe intensamente la agregación plaquetaria provocada por diversos agentes (v. cap. 46), tiene cierta actividad fibrinolítica y produce intensa vasodilatación arterial; la relación de potencia antiagregante/vasodilatadora es 2,7/1 *in vivo.* Reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial media, con ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Aumenta el flujo renal e, independientemente de este efecto, tiene actividad natriurética. Muestra también cierta actividad citoprotectora que podría ser útil para contrarrestar la lesión tisular posreperfusión.

Su biodisponibilidad es inferior al 20 %, se metaboliza por oxidación, tiene una eliminación bifásica y su semivida de eliminación es de unos 30 min.

Muestra su máxima eficacia en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica: fenómeno de Raynaud, isquemia por aterosclerosis obliterante, angiopatía diabética y tromboangitis obliterante. La administración es intermitente: hasta 2 ng/kg/min durante 5-12 horas durante 3-6 días en un fenómeno de Raynaud persistente, hasta 14-28 días en alteraciones más graves. En pacientes a los que no ha sido posible practicar la revascularización quirúrgica, el iloprost ha sido uno de los escasos remedios terapéuticos. Se ha utilizado también para reducir el gasto plaquetario por agregación durante la circulación extracorpórea.

Puede producir trastornos vasculares (sofocos, cefalea e hipotensión) y reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea). La hipotensión es dosis-dependiente.

7. Pentoxifilina

Es un derivado de las xantinas: 1-(5-oxohexil)-teobromina (fig. 41-1).

A diferencia de otras xantinas, por vía intravenosa no produce vasodilatación directa ni una intensa activación de la función cardíaca, pero el pequeño aumento de volumen minuto puede ir acompañado de un ligero descenso, de origen reflejo, en la resistencia vascular periférica. Por vía oral destaca su capacidad de mejorar el flujo sanguíneo periférico, en estados circulatorios caracterizados por fenómenos obstructivos. Como consecuencia,

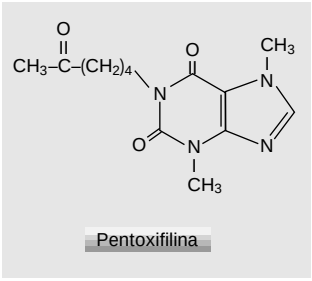


Fig. 41-1. Estructura química de la pentoxifilina.

retrasa la aparición del dolor isquémico en enfermos con claudicación intermitente.

El mecanismo de acción se ha centrado a nivel hemorreológico. La pentoxifilina reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez por facilitar la deformabilidad de la membrana de los hematíes y reducir su capacidad de agregación. La pentoxifilina se fija con cierta intensidad a los hematíes, donde quizá modifique su función, aumentando el ATP endógeno y reduciendo la pérdida de K^+ que a veces aparece en situaciones de hipoxia. Se ha observado también cierta capacidad antiagregante plaquetaria, que puede estar relacionada con su capacidad para aumentar el AMPc plaquetario y favorecer la formación de PGI_2 en la pared vascular y una pequeña reducción del fibrinógeno plasmático; estos dos efectos también podrían contribuir a la acción hemorreológica.

Se absorbe con rapidez por vía oral y se distribuye ampliamente por los tejidos; la comida interfiere en su absorción. Es metabolizada por completo en los hematíes y en el hígado en diversos metabolitos que se eliminan por riñón. La semivida es de 1-1,5 hora. Existen también preparados orales de liberación retardada.

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, mareo, vértigo y cefaleas, en general moderadas.

Se está aplicando tanto en las vasculopatías obstructivas de la circulación cerebral como en las de las extremidades. En las primeras resulta difícil encontrar una valoración objetiva y fiable: los aumentos de flujo sanguíneo no indican nada y las mejorías en las valoraciones de síntomas se prestan a interpretaciones favorables o desfavorables, en las que los prejuicios en uno u otro sentido desvían las conclusiones. Además, se confunden los síntomas propios del envejecimiento cerebral, cuyo origen no es vascular, con la sintomatología propia de los problemas circulatorios. En las vasculopatías de las extremidades, su acción se objetiva por el aumento moderado de la tolerancia al ejercicio en enfermos con claudicación intermitente; este aumento es inferior al que se puede conseguir con un entrenamiento físico correcto. En cualquier caso, cuando es posible, la terapéutica de elección es la quirúrgica. La dosis es de 400 mg por vía oral, 2-3 veces al día. La eficacia de la terapéutica puede tardar en ser objetivada de 2 a 4 semanas.

III. HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

La hipotensión ortostática crónica es el resultado de la incapacidad del sistema nervioso simpático para mantener el tono arteriolar y la resistencia vascular periférica. Puede ser idiopática o secundaria a otras alteraciones, como la anemia perniciosa, la enfermedad de Parkinson o la diabetes mellitus, o a enfermedades genéticas en las que existe un déficit de la enzima sintetizadora de noradrenalina, la dopamina-β-hidroxilasa (v. cap. 15, I).

Además de tratarla con medidas preventivas y de apoyo, se utilizan fármacos que pueden incrementar la presión arterial por diversos mecanismos.

1. Fludrocortisona

Es un mineralocorticoide que se estudia en el capítulo 52 (v. II). Es el fármaco más utilizado en el tratamiento de la hipotensión ortostática, si no existe insuficiencia cardíaca. Aumenta el volumen de sangre y sensibiliza a los vasos frente a la acción de las aminas presoras. La dosis es de 0,1-1 mg por vía oral. Véanse las reacciones adversas en el capítulo 52.

2. Dihidroergotamina

Es un derivado dihidrogenado de la ergotamina, un alcaloide del cornezuelo de centeno (v. cap 16, I, B, 3). Se comporta como agonista parcial α-adrenérgico, pero, a diferencia de la ergotamina, tiene mayor actividad sobre el sistema venoso, donde provoca constricción de los vasos de capacitancia. Por esta razón aumenta el retorno venoso y mejora la presión arterial. La moderada acción constrictora sobre los vasos craneales sirve también para mejorar las cefaleas vasculares (migrañas).

La dosis en el síndrome ortostático es de 2-3 mg, 3 veces al día, reduciéndola a 2 veces al día en tratamientos de larga duración. En las alteraciones funcionales por insuficiencia venosa son necesarios 3-5 mg, 3 veces al día, que es la dosis diaria máxima tolerada. En las cefaleas vasculares (intercrisis), se emplean 1-2 mg 3 veces al día. Para suprimir una crisis suele administrarse en asociación con un analgésico antitérmico, muy al comienzo del ataque.

Puede producir náuseas, pirosis y pequeños cambios de frecuencia cardíaca. Puesto que es menos constrictora arterial que la ergotamina, no suele presentar ergotismo.

3. Midodrina

Es un fármaco que estimula los α-adrenoceptores (v. cap. 15, III, B, 1.1). Aumenta el tono venoso y la resistencia vascular periférica. Sus reacciones adversas más frecuentes son la hipertensión en posición supina, controlable con un β-bloqueante. También puede producir piloerección, sofocos, cefalea, disuria, sudoración, somnolencia, sequedad de boca y ansiedad.

BIBLIOGRAFÍA

Aviado DM, Porter JM. Pentoxifylline: new drug for treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 297-307.

Barnett GH, Bose B, Little JR, Jones SC, Friel HT. Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 1986; 17: 884-890.

Belch JF, Ho M. Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1996; 52: 682-695.

Coffman JD. New drug therapy in peripheral vascular disease. *Med Clin North Am* 1988; 72: 256-265.

Cook P, James I. Cerebral vasodilators (2 partes). *N Engl J Med* 1981; 305: 1508-1513 y 1560-1564.

Godfrain T, Vanhoutte PM, Goveni S, Paoletti R. *Calcium entry blockers and tissue protection.* Nueva York: Raven Press, 1985.

Grant S, Goa KL. Iloprost. *Drugs* 1992; 43: 889-924.

Holmes B, Brogden RN, Heel RG, Speight TM, Avery, GS. Flunarizine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984, 27: 6-44.

Hurwitz L. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 225-258.

Porter JM. Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 1981; 142: 183-189.

Tietze KJ, Schwartz ML, Vlasçes PH. Calcium antagonists in cerebral/peripheral vascular disorders: current status. *Drugs* 1987; 33: 531-538.

Verstraete M. Current therapy for intermittent claudication. *Drugs* 1982; 24: 240-247.

Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.

42

Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores

M. A. Hurlé

I. PRINCIPIOS GENERALES

El asma bronquial es un síndrome caracterizado por la obstrucción generalizada reversible de las vías aéreas, que se instaura de forma recurrente, provocada por estímulos que por sí mismos no son nocivos y que no afectan a individuos que no son asmáticos. Como factor subyacente existe una **hiperreactividad bronquial** o, lo que es lo mismo, una tendencia incrementada a la broncoconstricción como respuesta a una gran variedad de estímulos: alergenos (individuos atópicos), ejercicio, frío, infecciones respiratorias, tabaco, contaminantes atmosféricos, estados emocionales, etc.

1. El asma como enfermedad inflamatoria

A pesar de que se conoce desde hace mucho tiempo que en los casos de asma fatal existe una importante reacción inflamatoria en la submucosa de las vías aéreas, el asma concebida como enfermedad inflamatoria es un concepto introducido recientemente. Hoy en día está claro que, incluso en los casos de asma leve, existe infiltración de células inflamatorias, en particular eosinófilos, y que el grado de inflamación de las vías aéreas condiciona el grado de hiperreactividad bronquial y la gravedad de la enfermedad. Comienza a describirse el asma como «bronquitis crónica eosinofílica descamativa».

En la mayoría de los casos, la crisis de asma está integrada por dos fases principales (fig. 42-1). La fase inicial o *respuesta inmediata* se instaura bruscamente y se caracteriza sobre todo por la existencia de broncospasmo. Las células implicadas son fundamentalmente los mastocitos, aunque también podrían participar plaquetas y macrófagos alveolares. Las células cebadas activadas y otras células liberan una variedad de sustancias biológicamente activas (tabla 42-1) con propiedades espasmogénicas, vasoactivas y quimiotácticas. Los mediadores liberados proceden de tres orígenes. En primer lugar hay una liberación inmediata de sustancias almacenadas en los granos (histamina, heparina, proteasas y factor de necrosis tumoral [TNF]). Asimismo, la activación del metabolismo de los lípidos de la membrana da lugar a la producción de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y factor activador de las plaquetas (PAF). Por último se activa la transcripción de diversos genes y la síntesis de mediadores inflamatorios proteicos denominados citocinas (interleucinas [IL1-8], factor estimulante de la colonia granulocito/macrófago [GM-CSF], factor de necrosis tumoral, etc.). Los factores quimiotácticos atraen a las células inflamatorias poniendo en marcha la *fase inflamatoria tardía,* que se caracteriza por broncospasmo acompañado de vasodilatación, edema de la mucosa e hipersecreción de moco y, a la larga, hipertrofia de la musculatura lisa. En esta fase se produce la infiltración y activación de eosinófilos y, en menor grado, de neutrófilos, macrófagos, linfocitos y plaquetas. Estas células inflamatorias, a su vez, liberan mediadores espasmogénicos, vasoactivos y quimiotácticos que perpetúan el proceso. Además, los eosinófilos liberan sustancias altamente lesivas para el epitelio bronquial, como son el propio factor activador de las plaquetas, la proteína básica principal, neurotoxina derivada de eosinófilos, proteínas catiónicas, anión superóxido y peróxido de hidrógeno. La lesión epitelial originada favorecería la exposición de las terminaciones sensitivas a los agentes irritantes, siendo estimuladas más fácilmente (v. I, 2). Todos estos fenómenos que ocurren durante la fase tardía condicionan el grado de hiperreactividad bronquial y, por lo tanto, la gravedad de la enfermedad.

Los fármacos broncodilatadores (adrenérgicos y teofilina) son eficaces antagonizando la fase precoz de la crisis asmática, pero carecen de efectos sobre la fase inflamatoria tardía. Los corticoides, por el contrario, inhiben la fase tardía, mejorando a la larga la hiperreactividad bronquial. Los agentes antiasmáticos como el cromoglicato previenen la aparición de ambas fases.

2. Participación de mecanismos neurógenos

Uno de los mecanismos invocados en el intento de explicar la etiopatogenia de la hiperreactividad bronquial es la existencia de una disfunción en la regulación autónoma del tono bronquial. En efecto, los individuos asmáticos presentan una elevada actividad tónica del sistema parasimpático broncoconstrictor, un aumento de la actividad α-adrenérgica y un incremento de la actividad excitadora no adrenérgica no colinérgica (taquicininas o péptido relacionado con el gen de la calcitonina), frente

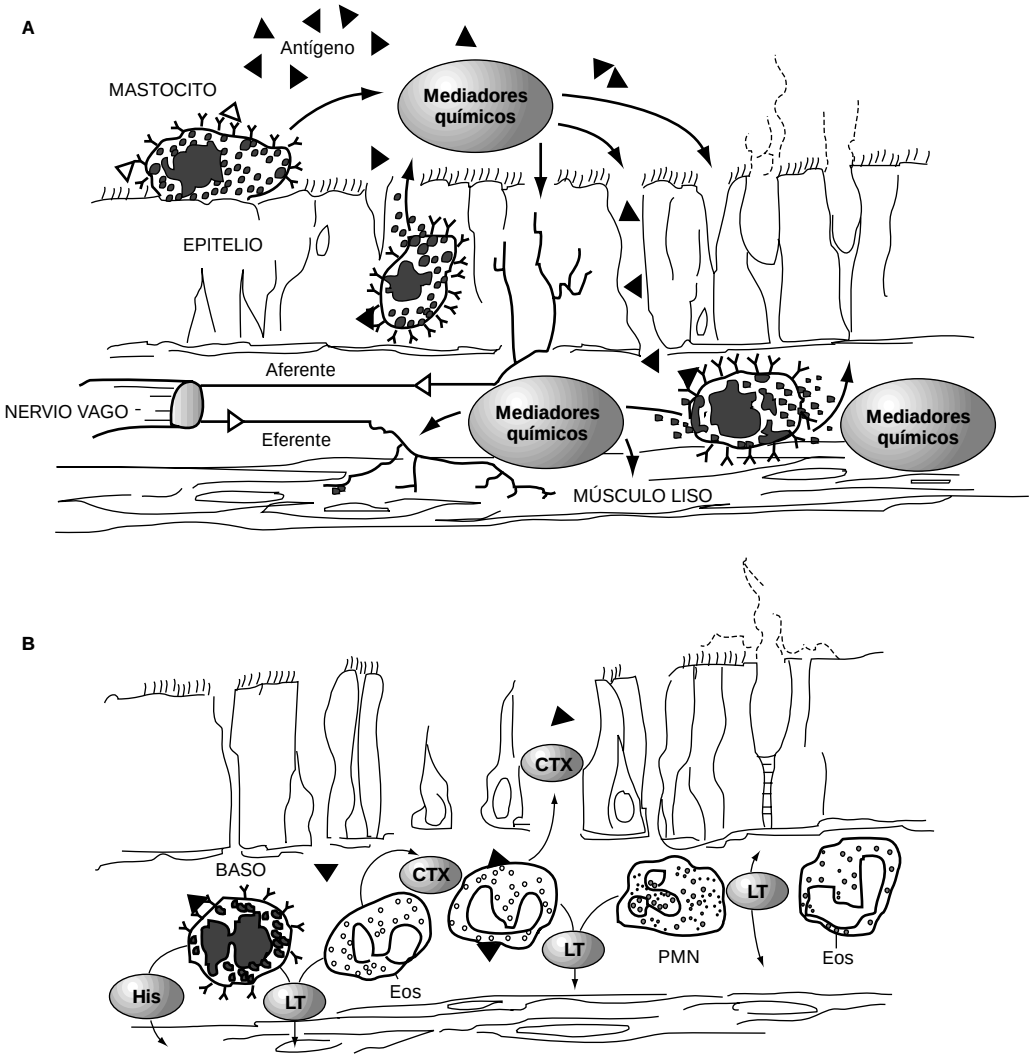


Fig. 42-1. A) Respuesta inmediata de la mucosa bronquial a la inhalación de un antígeno: los mastocitos liberan mediadores en la superficie, que aumentan la permeabilidad epitelial y permiten el acceso del antígeno a los mastocitos subepiteliales; la desgranulación de estos mastocitos estimula la contracción del músculo liso y la secreción de moco. B) Fase tardía de la respuesta a la inhalación de antígeno; hay abundante infiltrado de células propias de la respuesta inflamatoria, que contribuyen al mantenimiento de la broncoconstricción, secreción de moco, edema y destrucción epitelial. BASO: basófilos; CTX: citotoxinas; Eos: eosinófilos; His: histamina; LT: leucotrienos; PMN: polimorfonucleares. (Modificado de Schleimer, con autorización).

a una hipofunción del sistema simpático broncodilatador β y del sistema inhibidor no adrenérgico no colinérgico (VIP y congéneres).

Actualmente se supone que este desequilibrio vegetativo podría ser consecuencia del estímulo de las terminaciones sensitivas, desprotegidas por un epitelio traqueobronquial lesionado, por parte de alguno de los mediadores químicos liberados por los mastocitos durante la crisis asmática (probablemente, la bradicinina); se desencadenaría entonces un reflejo vagal broncoconstrictor mediado por acetilcolina, junto con la activación del sistema excitador no adrenérgico no colinérgico el cual, además de broncospasmo, provocaría vasodilatación, exudación plasmática, secreción de moco, reclutamiento y activación de células inflamatorias, contribuyendo así a amplificar y a extender la reacción inflamatoria propia del asma.

3. Clasificación de los antiasmáticos

Dada la importancia del componente inflamatorio en la patogenia del asma, se ha modificado el criterio de abordar su tratamiento, acentuando más el recurso a la acción antiinflamatoria que a la estrictamente broncodilatadora. Y, dentro de esta última, se prefiere utilizar fármacos de acceso directo a la pared bronquial y de acción rápida como los β_2-adrenérgicos que otros de acción más lenta e insegura, como la teofilina. Además continúa el

Tabla 42-1. Fenómenos biológicos que ocurren en el asma bronquial y que pueden ser atribuidos a acciones de los mediadores químicos propios de la anafilaxis

1. *Broncospasmo*
   Histamina
   PAF (factor activador de plaquetas)
   SRS-A (LTC_4, LTD_4, LTE_4) y TXA_2
   $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2
   Bradicinina
   Acetilcolina
2. *Edema de la mucosa*
   Histamina
   PAF
   PGE
   SRS-A
   Bradicinina
3. *Proliferación de mastocitos*
   Interleucinas
4. *Infiltración de eosinófilos*
   PAF
   Histamina
   Citocinas
   HETES
   LTB_4
5. *Infiltración de neutrófilos*
   Citocinas
   Factores inflamatorios de la anafilaxis
   HETES
   LTB_4
6. *Secreción de moco*
   Histamina
   Acetilcolina
   Agonistas α-adrenérgicos
   Prostaglandinas
   HETES
   SRS-A
   Secretagogo de moco en macrófagos
   Factor generador de prostaglandinas
7. *Descamación*
   Proteína principal de eosinófilos
   Proteínas básicas de eosinófilos
   Neurotoxina derivada de eosinófilos
   PAF
   Superóxidos y radicales libres
   Enzimas proteolíticas
8. *Engrosamiento de la membrana basal*
   Superóxidos y radicales libres
   Enzimas proteolíticas

esfuerzo por encontrar antagonistas de mediadores específicos que sirvan para situaciones en las que estos mediadores constituyan un factor especial de mantenimiento del asma.

De acuerdo con ello, la clasificación es la siguiente:

a) Broncodilatadores: comprenden los estimulantes de β_2-adrenoceptores, los relajantes directos de la fibra muscular lisa (teofilina y derivados), y los inhibidores de la actividad parasimpática (bromuro de ipratropio).

b) Modificadores de la respuesta inflamatoria: corticosteroides.

c) Inhibidores de la liberación de histamina y mediadores: cromoglicato y nedocromilo.

d) Antagonistas de mediadores: antihistamínicos y antileucotrienos (zafirlukast).

II. FÁRMACOS ADRENÉRGICOS

1. Concepto y mecanismos fundamentales

Aunque el sistema nervioso simpático no tiene un papel preponderante en el mantenimiento fisiológico del tono bronquial, existen abundantes β_2-adrenoceptores ampliamente distribuidos por el músculo liso de las vías aéreas de grueso y pequeño calibre (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), así como en el epitelio traqueobronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular y las paredes alveolares. Su activación origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar, etc. En el árbol traqueobronquial también existen receptores α, aunque en mucha menor porporción, de forma que en preparaciones aisladas la acción broncoconstrictora de los agonistas adrenérgicos sólo se pone de manifiesto si existe bloqueo β. El bloqueo β-adrenérgico no modifica el tono bronquial en el individuo sano, pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos enfermos existe una activación tónica de los β-adrenoceptores, necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo aéreo.

En el asma no se ha podido demostrar modificación alguna en la función de los receptores α, pero existen claras alteraciones en la de los β. En efecto, a medida que aumenta la gravedad del asma, disminuye la capacidad broncodilatadora de los agentes β-adrenérgicos, sin que se produzca una disminución en el número de receptores β presentes en la musculatura lisa bronquial. También existe disfunción de los receptores β de membrana en los linfocitos pulmonares de individuos asmáticos. Se propone que la fosfolipasa A_2 activada por el alergeno, a través de la movilización de ácido araquidónico y del factor activador de las plaquetas, no sólo está vinculada a la reacción inflamatoria, sino que también es capaz de reducir la función de los β-adrenoceptores. Se sugiere que la lisofosfatidilcolina y los metabolitos del ácido araquidónico pueden producir desacoplamiento entre el receptor y la adenililciclasa.

Los agonistas β-adrenérgicos relajan la musculatura lisa bronquial mediante la activación de la adenililciclasa y la elevación del AMPc intracelular (v. cap. 15). Este mecanismo tiene una doble consecuencia. En primer lugar, la activación de la proteín-cinasa A y la fosforilación

de la cinasa de la cadena ligera de miosina, la cual, fosforilada, es inactiva ya que pierde afinidad por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. En segundo lugar, la disminución del Ca^{2+} libre intracelular por tres posibles mecanismos: secuestro en organelas, inhibición de la entrada e incremento de la salida. La consecuencia será una menor formación del complejo Ca^{2+}-calmodulina. En ambas circunstancias habrá una menor fosforilación de la miosina y un menor acoplamiento actina-miosina.

En la actualidad, los estimulantes β_2-adrenérgicos desempeñan un papel esencial en el tratamiento del asma y de la EPOC. Las características farmacológicas de los adrenérgicos ya se han explicado en el capítulo 15; en este capítulo se analizarán sus peculiaridades en relación con la acción antiasmática.

2. Acciones farmacológicas

Los fármacos β-adrenérgicos son los broncodilatadores más rápidos y eficaces de que se dispone. Los principales efectos beneficiosos en el asma se derivan de la acción β_2-adrenérgica; por esta razón, aunque los agonistas inespecíficos β (adrenalina e isoprenalina) se utilizaron durante mucho tiempo, fue preciso modificar la estructura de las catecolaminas para incrementar la selectividad por los β_2-adrenoceptores y reducir los inconvenientes de la acción β_1. Además, la rápida inactivación de las catecolaminas por los mecanismos de captación y degradación enzimática (MAO y COMT; v. cap. 15) determina la brevedad de sus efectos y la escasa utilidad de la vía oral; por ello, otro objetivo ha sido modificar la estructura catecol para incrementar su resistencia a la inactivación y conseguir de este modo una mayor biodisponibilidad y la prolongación de los efectos.

Los agentes β-adrenérgicos originan relajación de todas las vías aéreas, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, independientemente del espasmógeno implicado, protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor. La acción broncodilatadora aumenta con la dosis pero, por encima de una dosis máxima, que varía en función del cuadro clínico y de su gravedad, no aumenta la intensidad sino la duración del efecto. Además, inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos y la de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas preganglionares de las vías aéreas, disminuyen la secreción de moco y favorecen el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, la relevancia terapéutica de estas acciones no está perfectamente establecida. Los β_2-agonistas no inhiben la función de los macrófagos y eosinófilos pulmonares por lo que, incluso en tratamientos prolongados, no modifican la respuesta inflamatoria tardía a los alergenos ni suprimen la hiperreactividad bronquial. Cuando se utilizan exclusivamente β_2-adrenérgicos en el tratamiento profiláctico del asma, su potente acción broncodilatadora puede ocultar el comienzo o la exacerbación de la inflamación bronquial subyacente y provocar fenómenos de rebote al suspender la medicación. Asimismo, permite una mayor exposición a los agentes desencadenantes ambientales, con el consiguiente agravamiento de la inflamación bronquial y, por lo tanto, de la propia enfermedad. A la luz de estos conocimientos, cada vez parece más clara la necesidad de asociarlos a medicación antiinflamatoria.

Cuanto mayor es la selectividad por los β_2-adrenoceptores, menor es el efecto taquicardizante y arritmógeno β_1 para un determinado efecto broncodilatador. Pero los β_2-adrenérgicos también producen taquicardia por varios mecanismos: *a)* como mecanismo reflejo a la vasodilatación y la hipotensión; *b)* porque la selectividad β_1 es sólo relativa y dosis suficientemente elevadas pueden producir efectos β_1, y *c)* porque en el corazón existe una pequeña población de receptores β_2.

La selectividad de los efectos β_2 sobre los β_1 y, por lo tanto, el índice terapéutico, aumenta considerablemente al utilizar la vía inhalatoria, ya que se consiguen concentraciones en la pared de las vías respiratorias tan elevadas como las que se obtienen por la vía IV u oral, pero con concentraciones plasmáticas mucho más bajas. De ahí que la broncodilatación obtenida por vía inhalatoria llegue a ser tan rápida e intensa como por vía IV, pero con menos reacciones adversas o de menor intensidad. El inconveniente de la técnica inhalatoria reside en la dificultad para utilizarla con el máximo rendimiento, con lo que se puede perder buena parte de la dosis administrada y no alcanzar el objetivo deseable; en estos casos será preciso completar con vías alternativas.

La acción adrenérgica α puede ser útil como descongestionante, para reducir el edema de mucosas de las vías respiratorias altas y bajas como consecuencia de la vasoconstricción arteriolar de la mucosa; sin embargo, otros efectos resultan contraproducentes: la contracción de la musculatura lisa bronquial, la facilitación de la liberación de mediadores, el aumento de las secreciones bronquiales, la vasoconstricción venular, la hipertensión con bradicardia y arritmias reflejas, etc.

3. Características de los principales adrenérgicos broncodilatadores

Sus acciones se resumen en la tabla 42-2. Las características farmacocinéticas de los β_2-adrenérgicos son similares. Por vía oral sufren un primer paso muy importante, absorbiéndose sólo el 10 % de la dosis administrada; el $t_{máx}$ es de 2-4 horas y la semivida plasmática varía entre 3 y 8 horas. Los principales inconvenientes de la vía oral son la elevada incidencia de efectos secundarios y la necesidad de administrar 3-4 tomas diarias. La introducción de profármacos inactivos, que se transforman en el producto activo en el pulmón y los nuevos dispositivos de liberación controlada han aumentado la selectividad y permiten incrementar los intervalos de administración. Por vía inhalatoria también se ha conseguido aumentar la duración del efecto y se están desarrollando nuevos fármacos cuya eficacia se prolonga durante más de 10 horas.

La **adrenalina,** con acciones α y β (v. cap. 15, III, A, 1), presenta una duración de acción muy breve, inferior a 1 hora; se utiliza todavía por

Tabla 42-2. Propiedades farmacológicas de los β_2-adrenérgicos

	Acción			Duración (h)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Vía de administración
	α	β_1	β_2				
Adrenalina	+++	++	++	1-2			A, N, IM, SC
Efedrina	++	+	++	2-3			PO
Seudoefedrina	++	±	±				PO
Isoprenalina	—	+++	+++	2-3			A, IV
Isoetarina	—	+	+++	2-3			
Hexoprenalina	—	+	+++	2-3			A, N, IV, PO
Rimiterol	—	+	+++	2-3			A, IV
Bitolterol	—	+	+++	4-6	0,5-2	3	A, IV
Fenoterol	—	+	+++	4-6	2	6-7,5	A, N, PO, SC
Orciprenalina	—	++	+++	3-5	2-4	6	A, N, IM, IV, SC
Salbutamol	—	+	+++	4-6	3-4	5,6	A, N, IV, PO
Terbutalina	—	+	+++	4-6	2-4	3,5	A, N, PO, SC
Carbuterol	—	+	+++	4			A, N, PO, SC
Procaterol	—	+	+++	6-8			PO
Formoterol	—	+	+++	12			A, PO
Salmeterol	—	+	+++	12			A, PO

A: aerosol; N: nebulizador

vía SC en el tratamiento agudo de las crisis asmáticas graves en el niño y algunos autores continúan considerándola de elección. La **efedrina** (v. cap. 15, III, D, 1) no es una catecolamina, por lo que su metabolismo es más lento y su acción, más prolongada y puede administrarse por vía oral; pero su acción es igualmente poco selectiva y su acción broncodilatadora, débil; su asociación con teofilina en un mismo preparado aporta más efectos secundarios que ventajas terapéuticas. La **seudoefedrina,** utilizada en los catarros de vías altas, tiene menor acción presora y estimulante cerebral que la efedrina, pero ejerce una buena acción descongestionante, reduciendo la resistencia al paso del aire por las fosas nasales.

La **isoprenalina** mantiene una fuerte acción β_1, que provoca efectos cardíacos indeseables, incluso por vía inhalatoria cuando se abusa de esta vía. Su acción, un poco más prolongada que la de la adrenalina (1-2 horas), continúa siendo muy corta y tampoco puede utilizarse por vía oral. La **orciprenalina** o **metaproterenol** carece de acción α y su acción β_1 es notablemente inferior a la de la adrenalina y la isoprenalina; su acción es, además, más prolongada (3-4 horas) y puede administrarse no sólo por vía inhalatoria y parenteral, sino también por vía oral.

El **salbutamol,** el **fenoterol,** la **terbutalina** y la **hexoprenalina** presentan mayor selectividad β_2 y mayor resistencia a la COMT, con lo que ha mejorado la seguridad de su acción, la duración del efecto (4-8 horas) y la posibilidad de utilizar la vía oral. De este modo, su empleo se amplía no sólo al tratamiento agudo del asma, sino también al crónico. El **rimiterol** es β_2 selectivo, pero de acción corta; es útil para alcanzar con rapidez el nivel estable por vía IV. El **procaterol** prolonga su actividad hasta 8-12 horas por vía oral. El **bitolterol** es un profármaco que se transforma en el principio activo colterol por hidrólisis mediante una esterasa; la mayor existencia de esterasas en el pulmón que en el corazón hace su acción aún más selectiva. Aunque el colterol es una catecolamina de acción breve, similar a la de la isoprenalina, la lenta hidrólisis en el pulmón determina que la acción del bitolterol en el organismo se prolongue durante más tiempo. El **bambuterol** es un profármaco de la terbutalina con gran estabilidad metabólica, por lo que puede administrarse una sola vez al día por vía oral. El **salmoterol** y el **formoterol** inhalados son eficaces durante más de 12 horas, por lo que resultan particularmente útiles en el tratamiento del asma nocturna.

4. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Por vía oral producen con frecuencia temblor fino de las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Por vía SC son más frecuentes los efectos cardiovasculares. Las arritmias se observan más a menudo por vía IV cuando hay alteraciones cardíacas previas o en asociación con teofilina. En algunos casos puede aparecer una disminución de la P_{O_2} debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación ventilación/perfusión; esto puede ocurrir sobre todo en el asma aguda grave, en la que existe intensa hipoxemia, y debe corregirse mediante la administración de oxígeno.

Es posible que aparezca *tolerancia* con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico. La ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los receptores β_2 o al agravamiento del curso natural de la enfermedad.

En ocasiones se han producido brotes epidémicos de muertes por asma que han sido atribuidas al uso inadecuado de aerosoles con isoprenalina, en la década de los sesenta, y la utilización de fenoterol, en la de los setenta. Se piensa, sin embargo, que la causa puede estar en el desarrollo de una excesiva confianza en el valor absoluto de los agonistas β por parte del enfermo, recurriendo poco y tarde a la orientación médica apropiada, es decir, a la utilización de agentes antiinflamatorios, como son los corticosteroides.

5. Aplicaciones terapéuticas

Por su rapidez de acción, eficacia y seguridad, los agonistas inhalatorios β_2-adrenérgicos son idóneos para el alivio inmediato del broncospasmo, por lo que constituyen el tratamiento de elección en las exacerbaciones agudas del asma. También son útiles para prevenir la broncoconstricción precipitada por el ejercicio y otros estímulos. Los que presentan una semivida larga pueden ser útiles en el tratamiento del asma nocturna.

En el asma intermitente benigna y esporádica, los broncodilatadores betamiméticos de acción corta inhalados constituyen el único tratamiento necesario. Puede asociarse cromoglicato sódico antes del ejercicio y de la exposición a alergenos. Cuando el asma se torna persistente y los síntomas son diarios o frecuentes y el tratamiento con un agonista β-adrenérgico resulta insuficiente, es preciso recurrir a un tratamiento adicional con corticoides inhalados. En niños es preferible intentar previamente un tratamiento profiláctico con cromoglicato o nedocromilo. Para la prevención de los episodios nocturnos de asma y el asma inducido por ejercicio se recomienda la utilización de β-adrenérgicos de acción prolongada inhalados.

Tabla 42-3. Recomendaciones para el uso correcto de inhaladores

Expulsar con golpes de tos las posibles secreciones
Agitar el inhalador y colocarlo en posición vertical, con el frasco por encima de la boquilla
Exhalar el aire lenta y profundamente
Inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás
En la técnica con la boca *cerrada:* colocar la boquilla del inhalador dentro de la boca, sobre la lengua y con los labios cerrados alrededor de la boquilla
En la técnica con la boca *abierta;* colocar la boquilla entre los labios abiertos, evitando que los dientes o la lengua obstruyan el acceso del aerosol
Empezar a inspirar, activar el inhalador y, sin detener la inspiración, seguir hasta finalizarla de forma lenta y profunda
Contener la respiración durante 10 seg
Exhalar el aire lentamente por la nariz
Enjuagar la boca y esperar al menos 1 min (y, siempre que sea posible, 10 min) antes de repetir la inhalación

En la bronquitis crónica y el enfisema, los agonistas β_2 son también útiles, pero muchos autores prefieren comenzar el tratamiento con fármacos anticolinérgicos dada su eficacia demostrada.

En el tratamiento agudo del asma los agonistas β_2 de acción corta se administran preferentemente en forma de aerosol o, cuando éste no sea posible o eficaz, en forma de nebulizador. Puede ser necesario asociar corticosteroides inhalados. En casos graves puede ser necesaria la administración parenteral SC o IV, ya que el acceso por vía inhalatoria puede estar muy reducido por la propia obstrucción bronquial. Pacientes que no responden a β_2-adrenérgicos por vía inhalatoria pueden hacerlo tras un tratamiento con corticoides; por ello, se debe administrar corticoides intravenosos tanto a niños como a adultos que ingresan en el hospital con una crisis asmática aguda grave. No está claro que la asociación de teofilina mejore la respuesta terapéutica en los pacientes tratados con corticoides sistémicos y β-adrenérgicos inhalados.

6. Vías y formas de administración

La indudable eficacia de estos fármacos depende en alto grado del modo en que se administren, por lo que debe tenerse en cuenta algunas consideraciones de carácter práctico.

6.1. Vía inhalatoria

a) Inhaladores. El 80-90 % de la dosis administrada con un inhalador se deposita en la boca, la orofaringe, la laringe y la tráquea y, en su mayor parte, es deglutida. La cantidad absorbida en el tubo digestivo y a través de los bronquios es responsable de los efectos secundarios sistémicos que se observan cuando se utilizan dosis altas por vía inhalatoria. La cantidad que llega a su lugar de acción bronquial varía del 5 al 15 % de la dosis, dependiendo de la técnica de administración. El 70 % de los pacientes utilizan incorrectamente los inhaladores; con adecuadas instrucciones este porcentaje mejora, pero todavía queda el 40 % de los pacientes que no es capaz de utilizarlos correctamente, por dificultad para entender las instrucciones, por falta de coordinación entre la activación del inhalador y la inspiración o por dificultad manual (niños, ancianos, deficientes mentales, artríticos, etc.). Por ello es preciso enseñar al enfermo a que siga las recomendaciones que se resumen en la tabla 42-3.

Para facilitar la coordinación «activación del inhalador-inspiración», existen dispositivos acoplados al inhalador que se intercalan entre éste y la boca del paciente. Estos dispositivos permiten operar el inhalador antes de iniciar la inspiración; asimismo, evitan el depósito de grandes gotas de medicación en la orofaringe, la tráquea y los bronquios principales (donde producen muy escaso beneficio) y favorecen el acceso de las gotas más pequeñas del broncodilatador a las vías aéreas periféricas. Ade-

más, reducen el impacto del aerosol en la pared posterior de la orofaringe que en algunos pacientes interrumpe la inspiración.

Aunque lo más habitual es efectuar 2 inhalaciones, 4 veces al día, puede conseguirse un mayor efecto broncodilatador y/o un efecto más prolongado con 3 o incluso 4 inhalaciones seguidas.

b) Nebulizadores. Con los nebulizadores, el aerosol se administra por medio de una corriente de aire creada por el propio paciente o, con mayor frecuencia, mediante un compresor. Aunque la mayor parte de la dosis utilizada queda en la unidad de inhalación, en el tubo o en la máscara facial, o se pierde en el aire, el 20 % de la dosis llega al paciente. La eficacia broncodilatadora de los nebulizadores es mayor que la de los inhaladores, pero también hay mayor riesgo de efectos secundarios, de aquí que con frecuencia se restrinja su utilización al medio hospitalario o a los casos en que no puedan emplearse inhaladores. El hecho de que puedan utilizarse compresores de aire en lugar de respiradores de presión positiva, así como la mayor disponibilidad de compresores portátiles, facilita su aplicación ambulatoria.

6.2. Administración oral

Menos selectiva que la vía inhalatoria, su principal indicación es el tratamiento crónico de pacientes que no pueden utilizar un inhalador y no tienen acceso a un nebulizador. El efecto se inicia más lentamente que por vía inhalatoria y su duración es similar. Existen tabletas de liberación retardada que pueden administrarse 2-3 tomas al día en lugar de las 3-4 tomas habituales.

6.3. Administración parenteral

Se ha propuesto sustituir las clásicas inyecciones SC de adrenalina por β_2-adrenérgicos más selectivos (terbutalina y salbutamol) ya que, con eficacia similar, podrían ser mejor tolerados y ejercer una acción más prolongada. También se ha propuesto utilizarlos por vía IV en el tratamiento agudo de la crisis asmática en lugar de la aminofilina IV. En muchos casos, el riesgo de posibles efectos secundarios, especialmente de tipo cardiovascular, limita su utilización al tratamiento hospitalario, en el que puede realizarse una monitorización estricta.

III. GLUCOCORTICOIDES

El hecho de considerar el asma enfermedad inflamatoria bronquial ha representado un importante cambio en el enfoque terapéutico que acentúa el tratamiento antiinflamatorio sobre el broncodilatador. De hecho, es bien conocida la capacidad de los glucocorticoides para revertir la obstrucción en los enfermos asmáticos, pero el miedo a sus importantes efectos secundarios ha limitado su uso crónico restringiéndolos al tratamiento agudo del *status* asmático. La introducción de esteroides inhalatorios redujo notablemente los efectos tóxicos, permitiendo su uso crónico. Este enfoque ha sido uno de los avances más importantes de los últimos años en la terapia del asma, hasta el punto de que hoy en día son el tratamiento de elección en el tratamiento crónico del asma. Por el contrario, su eficacia en la bronquitis crónica y en el enfisema es mucho menor y motivo de controversia.

1. Características químicas

En el capítulo 52 se exponen las características químicas generales de los glucocorticoides. Por vía sistémica se emplean la **prednisona** y derivados, la **hidrocortisona,** la **triamcinolona,** etc.; con el fin de incrementar la acción tópica producida por vía inhalatoria y de reducir el paso a la circulación general para evitar efectos secundarios, se han sustituido los grupos hidroxilo en el C18 o el C19 de la molécula de hidrocortisona por grupos éster o cetónico. Así, han aparecido los esteroides halogenados **14α, 21-dipropionato de beclometasona, 17-valerato de betametasona, acetónido de triamcinolona** y **flunisolida** y el no halogenado **budesonida.** La relación entre actividad tópica y actividad sistémica es de 1 para la budesonida, 0,11 para el dipropionato de beclometasona, y 0,05 para la flunisolida y el acetónido de triamcinolona.

2. Efecto antiasmático y mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción no está todavía demasiado claro, los corticosteroides posiblemente actúen sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. En dosis única, no bloquean la respuesta inmediata a alergenos (broncoconstricción, hipersecreción mucosa y edema), pero en cambio bloquean la respuesta inflamatoria tardía y la consecuente hiperreactividad bronquial. Además, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias (macrófagos, eosinófilos, linfocitos T, etc.) que ocurre tras la exposición a un alergeno. Esto implica que la acción antiasmática aguda de los corticosteroides no es inmediata sino que tarda 4-6 horas en manifestarse; asimismo, la reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual y puede requerir meses. La administración continuada de corticosteroides también reduce la respuesta inmediata a alergenos y previene el asma provocada por el ejercicio.

Los corticosteroides no inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos en el pulmón, aunque sí lo hacen sobre macrófagos y esosinófilos. A la larga reducen la cantidad de mastocitos en las vías aéreas posiblemente por disminuir la producción de diversas citocinas como la interleucina 3 (linfocina trófica de mastocitos). Los esteroides también reducen la extravasación microvascular causada por los mediadores inflamatorios, posiblemente por una acción directa sobre las células epiteliales. Por último, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias que ocurre tras la exposición a un alergeno.

A nivel molecular se sabe que los corticoides inhiben la transcripción de diversas citocinas implicadas en los procesos inflamatorios crónicos y particularmente en el asma. También antagonizan sus efectos inhibiendo la síntesis de diversos receptores para citocinas. Además, algunas citocinas producen sus efectos activando factores de transcripción que, a su vez, activan o reprimen determinados genes. La transcripción de estos genes es regulada en sentido opuesto por los corticoides. Los corticosteroides incrementan la síntesis de lipocortina 1 (v. cap. 52) proteína que inhibe la fosfolipasa A_2 y, por lo tanto, la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y del factor activador de las plaquetas. También inhiben directamente la transcripción de diversas enzimas implicadas en la síntesis de dichos mediadores lipídicos. Por último, inhiben la síntesis de la óxido nítrico-sintentasa, enzima responsable de la síntesis de óxido nítrico. En las zonas inflamadas, el óxido nítrico produce incremento del flujo sanguíneo local y exudación plasmática.

Esto explica la latencia de horas tras dosis única, hasta que se manifiesta la reabsorción de exudados, la desaparición de la secreción y la reducción de la contracción muscular, y el hecho de que los corticosteroides sean particularmente útiles en la fase tardía de la reacción asmática de origen alérgico, en la que, con tratamiento continuado, llegan a producir reparación del epitelio y disminución de la hiperreactividad bronquial. Su eficacia también se aprecia en el asma no alérgica.

Adicionalmente, los glucocorticoides sensibilizan los β-adrenoceptores pulmonares y previenen y antagonizan su desensibilización, probablemente aumentando la transcripción de proteína receptora. Por lo tanto, incrementan la respuesta a los fármacos β-adrenérgicos y previenen el desarrollo de tolerancia tras el tratamiento prolongado con altas dosis. Este fenómeno se produce tanto en las fibras musculares lisas como en las células inflamatorias.

3. Características farmacocinéticas

A pesar de utilizar la vía inhalatoria, pasan a la circulación en variada proporción. La metabolización hepática es bastante rápida para la budesonida y flunisolida, cuyas semividas plasmáticas son de 150 y 100 min, respectivamente, mientras que la de la beclometasona es de 15 horas. La duración del efecto a nivel pulmonar es de 6-8 horas para todos los preparados.

4. Reacciones adversas

Con los corticosteroides inhalados son leves e infrecuentes cuando se utilizan a dosis bajas (< 400 μg/día). Pueden producir candidiasis orofaríngea, cuya incidencia se incrementa con la dosis. Puede reducirse enjuagando la boca después de la inhalación. La afonía es más frecuente, reversible y puede deberse a miositis de las cuerdas bucales. Estos efectos secundarios locales, especialmente la candidiasis, se reducen utilizando dispositivos —ya comentados para los simpaticomiméticos— que se intercalan entre la boquilla del inhalador y la boca, disminuyendo el depósito orofaríngeo y aumentando el pulmonar. Sin tratamiento concurrente con corticoides orales, los corticosteroides inhalados a dosis menores de 1.500 μg/día en adultos y 400 μg/día en niños carecen de efectos relevantes sobre la función adrenal. Aunque la mayoría de los estudios avalan la inocuidad de los corticosteroides inhalados, existen algunos datos aislados que sugieren la aparición de osteoporosis en el adulto o inhibición del crecimiento en niños. Asimismo, algunos pacientes refieren efectos secundarios sistémicos, como aumento de peso o fragilidad capilar. Todo ello obliga a mantener una actitud expectante ante las posibles consecuencias a largo plazo del tratamiento con corticoides inhalados.

Los corticosteroides por vía oral pueden producir todos sus característicos efectos secundarios (v. cap. 52): osteoporosis, aumento de peso, hipertensión, diabetes, miopatía, alteraciones psiquiátricas, fragilidad cutánea, etc. Por lo tanto, si hay que recurrir a la vía oral, se utilizarán preparados de acción corta, a la dosis mínima necesaria y, si es posible, mediante la modalidad de terapéutica alternante. La asociación de otros fármacos, como β_2-adrenérgicos o teofilina, aumenta la eficacia de los corticoides sistémicos y permite reducir la dosis. En casos extremos se ha propuesto la asociación de metotrexato o sales de oro.

5. Aplicaciones terapéuticas

Tradicionalmente se los ha considerado terapia de tercera línea después de los agonistas β-adrenérgicos y la teofilina para el tratamiento crónico del asma del adulto. Actualmente está claro que los corticosteroides inhalados constituyen el tratamiento de elección para el asmático adulto que necesite tratamiento broncodilatador con agonistas adrenérgicos más de 2 veces al día. Incluso, cada vez son más los autores que consideran de primera elección la terapia antiinflamatoria con aerosoles de corticoides en los casos de asma leve. Esteroides como el dipropionato de beclometasona, la budesonida, el acetónido de triamcinolona y la flunisolida son activos tópicamente y capaces de controlar la enfermedad sin efectos sistémicos ni supresión adrenal, con muy pocas diferencias entre ellos. La respuesta clínica a los corticosteroides es dosis-dependiente. Debería comenzarse el tratamiento con una dosis diaria de unos 400 μg en adultos, teniendo en cuenta que algunos pacientes sólo responden a dosis elevadas y que la dosis necesaria puede variar para un mismo paciente dependiendo de factores como el alergeno desencadenante, infecciones víricas, temperatura ambiente, etc. Se recomienda ajustar la dosis al mínimo necesario para mantener la función respiratoria lo más parecida posible a la normal. La dosis máxima recomen-

dada, por debajo de la cual no aparecen efectos sistémicos, es aproximadamente de 1.200 µg/día. Antes de considerar el tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales, debería usarse hasta 2.000 µg diarios. Hoy en día se considera que el tratamiento, en la mayoría de los casos, es igualmente eficaz dividiéndolo en 2 tomas diarias que en 4, con las consiguientes ventajas para el enfermo. Sin embargo, en ocasiones el asma se inestabiliza, siendo preferible el régimen de 4 dosis diarias. En los niños, antes de utilizar corticosteroides inhalados debe intentarse un tratamiento profiláctico con cromoglicato o nedocromilo.

Los corticosteroides por vía oral (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) son una parte segura y esencial del tratamiento de las exacerbaciones del asma graves o rápidamente deteriorantes. Tratamientos cortos (menos de 2 semanas) con dosis bajas (30 mg) suelen ser suficientes, y si se interrumpe antes de 5 días, no es necesario hacerlo de forma gradual. Como medicación de mantenimiento, los glucocorticoides orales son en ocasiones necesarios, a pesar de sus inconvenientes, cuando el asma se torna grave y resistente a una terapéutica correcta con broncodilatadores y dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta asma corticodependiente afecta a un número escaso de pacientes, en los que la gravedad de la enfermedad supera los riesgos de una terapéutica prolongada con efectos secundarios muy importantes. Debe utilizarse la dosis mínima para mantener la función pulmonar casi normal teniendo en cuenta que dosis superiores a 10 mg de los derivados de la prednisona producen efectos secundarios, que aunque pueden minimizarse, administrándolos en días alternos, en ocasiones disminuye la eficacia. En estos pacientes pueden ser necesarias dosis elevadas de corticoides (más de 60 mg de prednisolona diarios) durante las exacerbaciones. La hidrocortisona IV se ha asociado a reacciones anafilácticas y miopatía aguda, y debería reservarse para los casos en que la terapia oral es inadecuada.

IV. TEOFILINA Y DERIVADOS

1. Origen y características químicas

La **teofilina,** la **cafeína** y la **teobromina** son un conjunto de alcaloides que pertenecen al grupo de las **metilxantinas** (fig. 42-2). Su popularidad proviene del amplio consumo de infusiones o bebidas que las contienen. El café y el té contienen principalmente cafeína y, en menor grado, teofilina; el cacao y el chocolate contienen sobre todo teobromina; las bebidas con cola poseen cafeína que proviene de la propia semilla *(Cola acuminata)*, a la que con frecuencia se añade cafeína exógena.

Las xantinas son dioxipurinas, relacionadas por tanto con las purinas y con el ácido úrico. De ahí que puedan fijarse a receptores adenosínicos (v. 3).

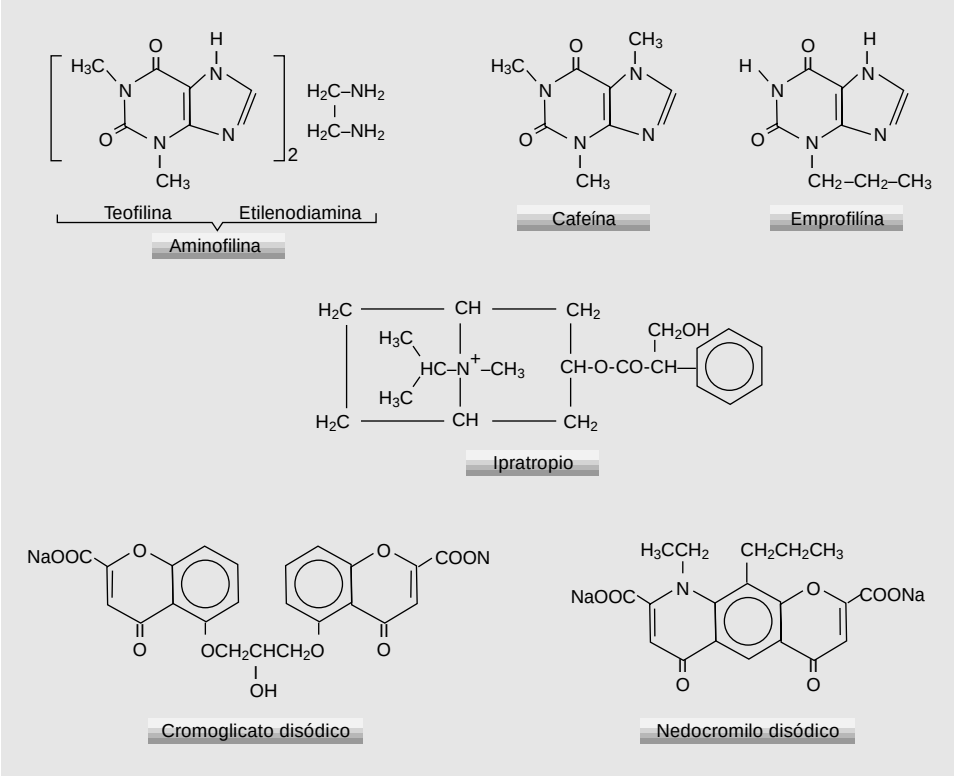


Fig. 42-2. Estructura de fármacos broncodilatadores y antiasmáticos.

Tabla 42-4. Sales y derivados de la teofilina y su contenido en teofilina

	Contenido en teofilina (%)
Teofilina anhidra	100
Monohidrato de teofilina	91
Aminofilina	80
Teofilinato de colina (oxitrifilina)	60-65
Glicinato sódico de teofilina	51
Salicilato cálcico de teofilina	48

Como la teofilina es poco soluble, se han sintetizado complejos y derivados que mejoran su solubilidad y absorción. Hay que distinguir tres tipos de compuestos:

a) Sales inestables de teofilina. Dentro del organismo, a pH fisiológico, liberan teofilina, por lo que sus acciones y características cinéticas son las de la propia teofilina. El contenido en teofilina de estas sales es variable, lo que tiene gran importancia para calcular la dosis. En la tabla 42-4 se indican los diversos preparados y su proporción de teofilina. De ellos, los más utilizados son la teofilina anhidra, el monohidrato de teofilina y el complejo de teofilina y etilenodiamina denominado **aminofilina,** la cual proporciona niveles plasmáticos equivalentes al 80 % de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra.

b) Preparados retard *de teofilina o de aminofilina.* Son modificaciones galénicas del producto básico, dirigidas a reducir la velocidad de absorción y prolongar así la duración del efecto farmacológico; esto permite administrar menos dosis al día.

c) Derivados de teofilina. Son sales estables que no se transforman en el organismo en teofilina, o modificaciones de la molécula de teofilina; por lo tanto, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son diferentes a las de la teofilina, requieren métodos analíticos diferentes para medir sus niveles plasmáticos y tienen rangos terapéuticos y pautas de administración diferentes a los de aquélla. Algunos de estos derivados son la **etamifilina** (dietilaminoetilteofilina), la **diprofilina** (dihidroxipropilteofilina), la **proxifilina** (hidroxipropilteofilina) y la **emprofilina** (3-propilxantina).

2. Acciones farmacológicas

Las xantinas producen un espectro de acciones similar, pero difieren en su actividad. La teofilina es muy activa para relajar la fibra muscular lisa, en particular de los bronquios y vasos, estimular la actividad cardíaca, activar el SNC y aumentar la diuresis. La cafeína es la más activa para incrementar la respuesta contráctil del músculo esquelético; la teobromina es la menos activa de las tres.

2.1. Efectos bronquiales

La teofilina actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, sin necesidad de activar o bloquear receptores de transmisores o mediadores. Su acción es más patente cuando previamente hay constricción; en la actualidad, la teofilina es un fármaco importante en el tratamiento del asma bronquial y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La acción broncodilatadora es proporcional a la concentración plasmática: se inicia con 5 μg/ml y aumenta de forma prácticamente lineal hasta 20 μg/ml. Hay una notable variabilidad individual en la respuesta, que depende, entre otros factores, de la gravedad del cuadro y de la existencia de factores irreversibles. Niveles de 5-10 μg/ml sólo son útiles en algunos pacientes con asma moderada; la mayor parte de los pacientes mejoran con niveles de 10-15 μg/ml y en los casos más graves pueden ser necesarios 15-20 μg/ml. Por encima de 20 μg/ml, el efecto broncodilatador aumenta poco y aparecen efectos secundarios, que se vuelven más frecuentes y graves con niveles superiores a 30 μg/ml.

La ampliación del calibre de las vías respiratorias se manifiesta por la reducción de la resistencia pulmonar. Disminuye la sintomatología subjetiva y objetiva, y en las pruebas espirométricas se aprecia un aumento de: *a)* volumen espiratorio máximo expulsado en 1 seg (VEMS); *b)* capacidad vital forzada (CVF), y *c)* flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75}).

La teofilina no sólo no interfiere en la acción de otros broncodilatadores o antiasmáticos, sino que, en algunos casos, se observa una acción sinérgica entre teofilina y β_2-adrenérgicos: *a)* su administración restaura la eficacia de los β_2; *b)* con dosis bajas de teofilina y β_2 pueden conseguirse efectos aditivos terapéuticos con pocos efectos secundarios, y *c)* la asociación de teofilina puede aumentar el efecto máximo conseguido con un β_2. La teofilina aumenta también la acción antiasmática de los corticoides; menos clara es su posible acción sinérgica con antimuscarínicos y cromoglicato.

Con independencia de la acción broncodilatadora directa, la teofilina ejerce otros efectos que pueden repercutir directa o indirectamente en la mejoría objetiva o subjetiva del paciente asmático o con EPOC: *a)* protege frente al asma provocada por ejercicio a niveles plasmáticos por encima de 10 μg/ml; *b)* inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictores; *c)* aumenta el aclaramiento mucociliar, aunque esta acción está muy reducida en bronquíticos crónicos y asmáticos graves, en los que el aclaramiento mucociliar está deteriorado; *d)* estimula el centro respiratorio; *e)* aumenta la contractilidad del diafragma, lo que puede ser útil en pacientes enfisematosos con escaso movimiento torácico en los que la ventilación depende en gran medida de este músculo, y *f)* tiene acción diurética que puede contribuir a reducir el edema pulmonar. Además, la propia acción broncodilatadora favorece la eficacia de la tos en la eliminación de secreciones.

2.2. Efectos cardiovasculares

La teofilina y, en menor grado, las otras xantinas estimulan la contractilidad cardíaca de forma más rápida que la digital y más prolongada que los β-adrenérgicos. Aunque durante años se utilizó como agente inotrópico para ciertos casos de insuficiencia cardíaca, en la actualidad se halla superada por otros agentes inotrópicos y vasodilatadores, aunque su acción puede ser útil en pacientes con *cor pulmonale.*

Además de aumentar el volumen sistólico y el gasto cardíaco, y de disminuir la presión telediastólica, puede aumentar ligeramente la frecuencia cardíaca por estímulo directo y por acción refleja secundaria

a la vasodilatación. A concentraciones elevadas produce taquicardia franca y arritmias que pueden ser facilitadas por la hipoxia, por un tono simpático elevado o la administración simultánea de β-adrenérgicos. A dosis altas, convulsivantes, también puede observarse bradicardia y aun paro cardiorrespiratorio por estimulación vagal central. Cuando la teofilina se administra en inyección IV rápida, esta acción vagal puede observarse antes que las convulsiones.

En los vasos, las xantinas producen dilatación del territorio muscular y esplácnico, y vasoconstricción de la circulación cerebral. A dosis terapéuticas puede observarse una ligera disminución de la presión diastólica y un ligero aumento de la presión sistólica sin cambios notables en la presión media, pero cuando la teofilina se administra en inyección IV puede producirse una intensa hipotensión. La acción en los vasos pulmonares puede ser útil en la hipertensión pulmonar. En el asma y en la EPOC, la dilatación de territorios contraídos por la hipoxia, unida al aumento del gasto cardíaco, puede originar una disminución de la P_{O_2}, que también se observa con los simpaticomiméticos. La vasoconstricción cerebral puede ser directa o secundaria a la hiperventilación y la hipocapnia. Esta acción vasoconstrictora en territorios sanos podría mejorar el flujo sanguíneo en otros afectados y, de hecho, se ha descrito cierta mejoría en enfermos con ataques agudos de isquemia cerebral. La acción vasodilatadora en las coronarias no tiene valor práctico alguno.

2.3. *Efectos en el sistema nervioso central*

Las xantinas producen una activación generalizada del SNC. En contra de lo que se creyó durante mucho tiempo, la estimulación central de la teofilina es tan intensa o más que la de la cafeína, y las aparentes diferencias pueden deberse a que la cafeína atraviesa con mayor rapidez que la teofilina la barrera hematoencefálica (BHE). Esta estimulación es dosis-dependiente: a dosis bajas, las xantinas reducen la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual —causa de la popularidad de las bebidas xánticas— y tienden a producir insomnio; con dosis altas aparecen nerviosismo, temblor, hiperestesia, hiporreflexia, alteraciones maníacas y convulsiones (tabla 42-5). En pacientes epilépticos pueden producirse convulsiones aun con dosis terapéuticas; en pacientes no epilépticos, éstas se observan con niveles por encima de 30 μg/ml.

A nivel bulbar estimulan el centro respiratorio, acción que puede utilizarse en el tratamiento del nistagmo de Cheyne-Stokes y de la apnea del prematuro, en la que las xantinas reducen el umbral de los quimiorreceptores al CO_2. Otros efectos bulbares son la estimulación del centro del vómito y la estimulación vagal. Las náuseas y los vómitos aparecen con niveles por encima de 20 μg/ml y, en tratamientos crónicos, constituyen un buen aviso de toxicidad. En intoxicaciones agudas las arritmias o las convulsiones pueden preceder a los vómitos hasta en el 50 % de pacientes.

Las xantinas ejercen acciones centrales que son comparables a las que se producen por activación de sistemas dopaminérgicos; de hecho, existen abundantes datos que indican que muchos de sus efectos se deben a la liberación de dopamina en las terminaciones dopaminérgicas del SNC.

2.4. *Otros efectos farmacológicos*

En el *aparato digestivo,* relaja la musculatura lisa de las vías biliares, lo que puede ser útil en el tratamiento del cólico biliar, así como del cardias e intestino, si bien se prefieren otros compuestos para situaciones de espasmo intestinal (v. cap. 44). Pero, además, estimula la secreción gástrica de ácido y pepsina, lo que con frecuencia origina en los pacientes intolerancia gástrica; esta acción es bloqueable con antihistamínicos H_2. También la cafeína (e incluso el café descafeinado) estimula la secreción ácida.

Tabla 42-5. Toxicidad y rango terapéutico de la teofilina

A. EFECTOS TÓXICOS DE LA TEOFILINA

	Leves (> 20 μg/ml)	Graves (> 40 μg/ml)
Gastrointestinales	Náuseas Vómitos Molestias Diarrea	Vómitos en poso de café Deshidratación
Sistema nervioso central	Vómitos Irritabilidad Intranquilidad Insomnio	Cuadro maníaco Alucinaciones Convulsiones Coma Hipertermia
Cardíacos	Taquicardia	Arritmias

B. RANGO TERAPÉUTICO Y TÓXICO DE LA TEOFILINA

Concentración plasmática (μg/ml)	Efecto clínico
0-5	Ineficaz
5-10	Niveles eficaces en algunos casos moderados
10-15	Buena eficacia con buena tolerancia
15-20	Puede aumentar la eficacia, pero es posible la aparición de reacciones adversas moderadas
20-30	No aumenta más la eficacia, pero sí la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas
> 30	Efectos tóxicos frecuentes y graves, a veces mortales

En el *músculo esquelético,* la cafeína (y, en menor grado, la teofilina) aumenta la respuesta contráctil al estímulo nervioso y a cualquier otro estímulo contráctil. La concentración ha de ser elevada, si bien se ha propuesto que una pequeña fracción de la mejoría de la dinámica respiratoria provocada por las xantinas en la EPOC puede deberse a un aumento de la contractilidad del diafragma. La cafeína sensibiliza el músculo esquelético para incrementar la respuesta contráctil a sustancias capaces de producir contractura (síndrome de hipertermia maligna; v. cap. 28).

En cuanto a la *acción diurética,* véase capítulo 47.

3. Mecanismo de acción

El mecanismo celular por el que la teofilina ejerce sus acciones es todavía impreciso. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, aumentando los niveles de dichos nucleótidos, y alteran la movilización de Ca^{2+} intracelular, pero estas acciones se producen con concentraciones de teofilina que superan las terapéuticas. La hipótesis de acción actualmente más aceptada se basa en la capacidad de las xantinas para bloquear receptores adenosínicos A_1 y A_2 (v. cap. 24, V, 1), a concentraciones equivalentes a las terapéuticas.

Las acciones de la adenosina en los diversos órganos son variadas. En el SNC, la región más rica en receptores adenosínicos de todo el organismo, la activación de receptores A_1 presinápticos reduce la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. A nivel postsináptico, la activación de receptores A_1 y A_2 origina hiperpolarización e inhibición de la actividad neuronal, que explica las propiedades de la adenosina en el SNC: ansiólisis, sedación y sueño, depresión respiratoria, acción antiepiléptica y neuroprotectora en situaciones de crisis epilépticas, hipoxia, isquemia e hipoglucemia y acción facilitadora de la actividad antinociceptiva de los opioides. A nivel cardiovascular, la adenosina tiene propiedades inotrópicas y cronotrópicas negativas (A_1) y provoca vasodilatación en la mayoría de los territorios con receptores A_2, incluyendo coronarias y arterias cerebrales. Sobre el riñón, la adenosina reduce el flujo sanguíneo, la velocidad de filtración glomerular (GFR) y la liberación de renina (A_1); por lo tanto, originará una disminución de la diuresis. Sobre la musculatura lisa bronquial, su acción directa (A_2) es broncodilatadora, pero la inhalación de adenosina por individuos asmáticos genera una poderosa respuesta broncoconstrictora, mientras que, paradójicamente, en individuos sanos no modifica el calibre de las vías aéreas. Se propone que la adenosina favorece la liberación de mediadores por parte de los mastocitos preactivados inmunológicamente y pone en marcha mecanismos inflamatorios neurógenos.

Todas estas acciones de la adenosina son antagonizadas por las metilxantinas, justificando así la mayoría de sus acciones farmacológicas. Sin embargo, la acción antiadenosínica de estos fármacos no explica completamente sus acciones bronquiales, ya que está aún por dilucidar el papel real que pueda desempeñar la transmisión adenosínica en la patogenia del asma y, por lo tanto, la relevancia que el bloqueo de sus receptores pudiera tener en la respuesta terapéutica a la teofilina. Un argumento utilizado en contra de la acción antiadenosínica de la teofilina ha sido la escasa afinidad de la emprofilina por los receptores adenosínicos. Sin embargo, se ha podido demostrar que en el SNC se comporta como un antagonista más potente que la teofilina sobre el subtipo de receptor A_{2B}.

4. Características farmacocinéticas

Por vía oral, tanto la teofilina como sus sales (aminofilina o teofilinato de colina) se absorben de forma completa. Los preparados líquidos (soluciones y cápsulas llenas de líquido) tienen un $t_{máx}$ de 30-60 min, y las tabletas sin cubierta entérica (masticables o no) de 1-2 horas.

Los *preparados de liberación lenta* tienen un $t_{máx}$ de 4-6 horas. Son más susceptibles que los de absorción rápida a la interferencia por diversos factores: *a)* los alimentos, que con frecuencia se administran junto con la teofilina para reducir las molestias gástricas, pueden retrasar el momento en que se alcanza la concentración máxima, de las 4 horas habituales a 12 horas; *b)* las variaciones del pH influyen en la absorción de preparados cuya disolución es pH-dependiente; *c)* variaciones de tipo circadiano, con absorción más rápida por la mañana que por la noche, y *d)* el tránsito intestinal. La lenta absorción de los preparados *retard* determina que las fluctuaciones de los niveles plasmáticos sean inferiores a las de los preparados de absorción rápida y que se puedan administrar menos veces al día.

Por vía IV sólo pueden utilizarse sales, como la aminofilina, o derivados como la etamifilina, que son hidrosolubles. La vía IM no está indicada ya que, además de dolorosa, la absorción es irregular. Por vía rectal, los supositorios tampoco están indicados ya que la absorción es errática y muy lenta; la absorción de soluciones rectales es más rápida y fiable, y puede utilizarse para conseguir efectos rápidos cuando no es posible emplear la vía IV u oral, pero a la larga puede producir proctitis dolorosa.

La teofilina se une en el 70 % a las proteínas del plasma. Su volumen de distribución es de 0,3-0,7 l/kg. El volumen de distribución está aumentado en el prematuro, en la cirrosis y en la acidosis, y reducido en la obesidad. En pacientes muy obesos la dosis inicial debe ser intermedia entre la que corresponde al peso teórico y al real. La distribución de la teofilina es bicompartimental, alcanzándose el máximo efecto bronquial a los 30-45 min de su administración, incluso cuando se administra en inyección IV rápida. Esta disociación entre los niveles plamáticos y los efectos en el período distributivo no se observa cuando la teofilina se administra mediante una infusión corta de 20-30 min o por vía oral o rectal.

La teofilina se metaboliza en el 90 % en el hígado, excretándose el 10 % restante por vía renal en forma inalterada. En el recién nacido se metaboliza, además, a cafeína cuya semivida de eliminación es muy prolongada.

La velocidad de eliminación de la teofilina está aumentada en el niño de 1 a 4 años, en los fumadores de tabaco y marihuana, en los pacientes que toman dietas pobres en carbohidratos y rica en proteínas y en la acidosis, así como cuando se administran simultáneamente isoprenalina IV, fenitoína, barbitúricos, benzodiazepinas o alcohol.

La velocidad de eliminación está reducida en el anciano, el obeso, los pacientes que consumen una dieta rica en metilxantinas (café, té, chocolate, etc.), la cirrosis descompensada y, en menor proporción, en la hepatitis, la insuficiencia cardíaca, el *cor pulmonale y* el edema agudo de pulmón. También está reducida en las infecciones víricas y cuando se administra junto a triacetiloleandomina, eritromicina, alopurinol, cimetidina o β-bloqueantes.

La diprofilina y la emprofilina se eliminan principalmente por vía renal en forma inalterada, con una semivida de unas 2 horas. La etamifilina se absorbe muy bien por vía oral, pero su cinética es menos conocida.

5. Reacciones adversas

Algunos efectos secundarios, como la irritación gastrointestinal, la agitación y el insomnio, pueden observarse al comienzo del tratamiento, cuando éste se instaura en forma brusca con dosis estándar. Estos efectos secundarios disminuyen notablemente cuando se inicia el tratamiento con la mitad de la dosis y se aumenta de forma gradual. Los efectos tóxicos pueden aparecer en ocasiones con niveles entre 15 y 20 μg/ml (tabla 42-5); son más frecuentes, aunque todavía moderados, entre 20 y 30 μg/ml y mucho más frecuentes y graves por encima de 40 μg/ml. Los efectos tóxicos moderados más comunes son los gastrointestinales, neurológicos y cardíacos. Entre 20 y 30 μg/ml pueden aparecer intolerancia gástrica

con ardor, dolor, náuseas, vómitos y diarrea, intranquilidad, irritabilidad e insomnio y taquicardia.

Por encima de 30 o 40 µg/ml, estos efectos tóxicos se acentúan pudiendo aparecer vómitos en poso de café, deshidratación (especialmente en el niño), manifestaciones maníacas, alucinaciones, convulsiones, hipertermia, coma, arritmias y muerte.

La gran popularidad de la teofilina asociada a su escaso margen terapéutico, hace que la frecuencia de intoxicación crónica por sobremedicación sea muy elevada, siendo el riesgo particularmente importante en ancianos.

6. Aplicaciones terapéuticas

La teofilina fue utilizada durante muchos años como terapia de primera línea en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, su escaso margen terapéutico, la necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos y las dudas respecto al beneficio adicional que aportan sobre los broncodilatadores β-adrenérgicos han relegado a las xantinas a terapia de tercera línea.

La principal indicación de los derivados de liberación lenta de teofilina es el tratamiento del asma nocturno, aunque los corticoides inhalados y los β-adrenérgicos de duración prolongada son probablemente más eficaces. En niños, las xantinas tampoco constituyen la mejor alternativa a los corticoides inhalados ante el temor a la inhibición del crecimiento. El cromoglicato y el nedocromilo son igualmente eficaces y menos tóxicos. Algunos autores continúan utilizando la teofilina de forma rutinaria para el tratamiento de las crisis agudas de broncospasmo grave, pero no está claro que sea una ventaja respecto al uso de corticoides intravenosos asociados a β-adrenérgicos. En la tabla 42-6 se detallan las diversas pautas de administración; en cualquier caso, y debido a la gran variabilidad individual, estas cifras son meramente orientativas, siendo conveniente ajustar la dosis mediante la determinación de los niveles plasmáticos. El contenido de teofilina de las distintas sales queda reflejado en la tabla 42-4.

Las causas más frecuentes de *ineficacia* son: utilización de dosis bajas en pacientes que eliminan con rapidez la teofilina, irregularidades en la toma de la medicación, empleo de sales con bajo contenido de teofilina sin tenerlo en cuenta, utilización de intervalos de administración excesivamente prolongados y reducción excesiva de la dosis (p. ej., por la aparición de efectos tóxicos) sin tener en cuenta que, por la cinética dosis-dependiente de la teofilina, el nivel puede bajar más de lo que correspondería a la reducción de la dosis.

Las causas más frecuentes de *toxicidad* son: administración de aminofilina en inyección rápida IV, administración de una dosis de choque alta en un paciente que estaba tomando previamente teofilina, aumentar la dosis de mantenimiento antes de haber alcanzado el nivel estable o aumentarla en forma proporcional al nivel que se desea alcanzar, sin tener en cuenta que, en los pacientes con cinética no lineal, el nivel puede subir mucho más de lo que corresponde al aumento de dosis.

En el tratamiento de la *apnea del prematuro* se han descrito buenos efectos con niveles incluso por debajo de 5 µg/ml. El efecto se intensifica entre 5 y 15 µg/ml; por encima de estos valores pueden aparecer efectos indeseables. La diferencia respecto al rango terapéutico broncodilatador en el adulto se debe a que en el prematuro está reducida la unión a proteínas por lo que un mismo nivel representa mayor concentración libre y, por lo tanto, mayor efecto.

Tabla 42-6. Dosificación de la teofilina y sus sales

TRATAMIENTO AGUDO

1. *Dosis inicial*[a]
   Si no se ha tomado teofilina 48 horas antes: 4,5-7 mg/kg de teofilina (5,5-8,5 mg/kg de aminofilina)
   Si se ha tomado teofilina en las 48 horas previas: 0,5 mg/kg de teofilina (0,6 mg/kg de aminofilina)

2. *Dosis de mantenimiento*[b]

	Teofilina (mg/kg/h)	Aminofilina (mg/kg/h)
Niños		
Recién nacidos	0,15	0,19
Menores de 1 año	0,2-0,9	0,25-1,1
Entre 1 y 9 años	0,9	1,1
Mayores de 9 años	0,65	0,8
Adultos		
Fumadores	0,65	0,80
No fumadores	0,45	0,55
Con insuficiencia cardíaca	0,20	0,25
Con insuficiencia hepática	0,20	0,25
Con insuficiencia cardíaca y hepática	0,10	0,12

TRATAMIENTO CRÓNICO[c]

	Teofilina (mg/kg/día)	Aminofilina (mg/kg/día)	Teofilinato de colina (mg/kg/día)
Niños			
Recién nacidos	4	5	6
Menores de 1 año	5-24	6-30	8-37
De 1 a 9 años	24	30	37
De 9 a 12 años	20	25	31
De 12 a 16 años	18	23	28
Adultos			
Fumadores	14	18	22
No fumadores	11	14	17
Con insuficiencia cardíaca	8	10	12
Con insuficiencia hepática	5	6	8
Con insuficiencia cardíaca y hepática	2,5	3	4

[a] Suele utilizarse una infusión corta (20-30 min) de aminofilina, pero en casos moderados puede administrarse por vía oral empleando preparados de absorción rápida.
[b] Suele administrarse en infusión continua de aminofilina, pero en ocasiones puede administrarse cada 6 horas por vía IV o por vía oral (preparados de absorción rápida).
[c] Cuando sea posible, empezar con la mitad de la dosis, aumentar a 3/4 a los 2 días (preparados de absorción rápida) o 4 días (preparados *retard*) y, si es necesario, a la dosis completa. La dosis diaria se repartirá en 3 o 4 tomas para los preparados de absorción rápida, y en 2 o 3 tomas para los preparados *retard.*

V. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Durante siglos se utilizó la atropina en forma de cigarrillos elaborados con estramonio o con belladona, para el tratamiento de las afecciones respiratorias. En la actualidad, el conocimiento de los mecanismos colinérgicos que controlan el calibre de las vías aéreas y el desarrollo de derivados sintéticos de la atropina que atraviesan mal las barreras biológicas han reavivado el interés por los broncodilatadores anticolinérgicos.

La principal inervación vegetativa de las vías aéreas en la especie humana es de tipo parasimpático; las fibras eferentes vagales preganglionares entran en el pulmón a través de los hilios, viajan a lo largo de las vías aéreas y terminan en los ganglios parasimpáticos de las paredes de los bronquios, con predominio en los grandes y medianos. Las terminaciones posganglionicas suplen a la musculatura lisa y las glándulas submucosas de las vías aéreas y a estructuras vasculares. La liberación de acetilcolina origina contracción de la musculatura lisa y secreción de las glándulas submucosas, mediante la activación de receptores muscarínicos (v. fig. 42-1). En condiciones normales, existe un bajo nivel de actividad tónica basal en la musculatura lisa bronquial, que depende del tono colinérgico. La actividad parasimpática aumenta a través de reflejos neurales vagales broncoconstrictores, desencadenados por la estimulación de terminaciones sensoriales próximas a las células epiteliales (receptores de «irritantes»). Los estímulos desencadenantes pueden ser muy variados: inhalación de partículas, gases, aerosoles, aire frío o caliente, etc. Tanto en el asma como en la bronquitis crónica existe una hiperreactividad de los bronquios a estos estímulos, que puede deberse a un estado de hiperexcitabilidad a cualquier nivel del arco reflejo vagal: receptores, centros integradores o células efectoras.

Los fármacos anticolinérgicos de tipo atropínico bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial. Su eficacia terapéutica, por lo tanto, dependerá de hasta qué punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncospasmo total presente en el cuadro clínico concreto. Asimismo, si el tono colinérgico es excesivamente elevado, la concentración de anticolinérgico alcanzada puede ser insuficiente para provocar un bloqueo eficaz del efecto broncoconstrictor de la acetilcolina. Mediante la administración por vía inhalatoria es posible aumentar la concentración localmente, minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. La distribución predominantemente central de los receptores colinérgicos en las vías aéreas constituye otro factor limitante de la eficacia clínica de estos fármacos; la broncodilatación ocurre sobre todo en bronquios grandes y medianos, mientras que es mínima en bronquiolos, lo que implica una gran variabilidad individual en la respuesta. Finalmente, el bloqueo colinérgico reduce la secreción bronquial, aunque las consecuencias son variables; en situaciones de broncorrea es conveniente limitar la secreción, pero la densificación del esputo puede hacer más difícil su expulsión.

La acción anticolinérgica se manifestará con independencia de la causa que promueva la actividad vagal; por eso, estos fármacos son útiles en cuadros que cursan con hiperrespuesta a estímulos irritativos, tanto en el asma como en la EPOC. Sin embargo, en términos generales, el tono colinérgico es mayor en la EPOC que en el asma; además, en el asma un componente broncoconstrictor fundamental es la liberación de mediadores como histamina o leucotrienos, frente a los cuales los fármacos anticolinérgicos son ineficaces. Todo ello determina que estos agentes sean más útiles en la EPOC que en el asma.

2. Bromuro de ipratropio

Es un derivado cuaternario isopropílico de la atropina (fig. 42-2). Por esta razón atraviesa muy mal las barreras biológicas, pudiéndose describir como una forma tópica de atropina.

Cuando se administra por vía inhalatoria, menos del 1 % atraviesa el epitelio bronquial y los niveles sanguíneos alcanzados son inapreciables. Al igual que con otros fármacos, sólo alcanza los bronquios el 10 % del total inhalado; el resto se deglute, pero su escasa absorción determina que la mayor parte se elimine por heces. La escasa fracción que pasa a la sangre no atraviesa la BHE y se elimina con un $t_{1/2}$ de 3,5 horas. La dosis inhalatoria es de 40-80 µg, que producen una broncodilatación comparable a la de 0,15 mg por vía IV o 15 mg por vía oral, pero con una concentración plasmática 1.000 veces menor. El efecto broncodilatador máximo se obtiene al cabo de 1-2 horas de la inhalación, pero el 80 % se observa ya a los 30 min. La duración total es de unas 6 horas, por lo que se administra 3 o 4 veces al día.

A diferencia de la atropina, el ipratropio por vía inhalatoria no modifica el volumen y las propiedades viscoelásticas de las secreciones bronquiales ni deprime el aclaramiento mucociliar; tampoco origina efectos anticolinérgicos sistémicos, como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc. Los efectos secundarios son muy infrecuentes.

En el asma, el bromuro de ipratropio es menos eficaz como broncodilatador que los agentes adrenérgicos, pero puede ser útil como coadyuvante de éstos, particularmente durante las exacerbaciones del asma en ancianos y en el *status* asmático. En pacientes con bronquitis crónica y enfisema, el grado de broncodilatación y la duración de la acción del ipratropio son similares a los de los agonistas β_2; algunos pacientes responden mejor a los β_2-adrenérgicos y otros lo hacen al ipratropio.

El **bromuro de oxitropio** es un análogo cuyas acciones son similares a las del bromuro de ipratropio, pero el efecto es más prolongado.

VI. BLOQUEANTES DE LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES Y ANTAGONISTAS CELULARES

1. Cromoglicato disódico y nedocromilo

Sus estructuras se encuentran en la figura 42-2. El mecanismo de acción de estos fármacos es todavía mal conocido (v. cap. 19). Puesto que inhiben la respuesta broncoconstrictora inmediata desencadenada por alergenos y frío, se propuso su capacidad para inhibir la liberación de mediadores por parte de los mastocitos. Además, al contrario que otros fármacos estabilizadores de los mastocitos, también inhiben la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial, lo que implica una acción adicional sobre otras células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Asimismo, inhiben la liberación de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2, factores quimiotácticos, etc. Además, ambos fármacos son capaces de inhibir la broncoconstricción provocada por bradicinina,

la cual está mediada por reflejos neurales desencadenados tras la activación de fibras sensitivas C bronquiales (v. I, 2).

Estos fármacos no ejercen efectos broncodilatadores y su acción antiasmática es eminentemente preventiva, protegiendo a los enfermos susceptibles frente a diversos estímulos provocadores de asma: asma estacional debida a alergenos ambientales, asmas exógenas o endógenas recurrentes de causas conocidas o desconocidas y broncoconstricción provocada por el ejercicio físico. Estos fármacos no son eficaces en todos los pacientes y no es posible establecer parámetros predictores de la respuesta. En general se considera que su mayor eficacia se presenta en niños con asma alérgica, constituyendo el tratamiento antiinflamatorio de elección. En adultos son más eficaces los corticosteroides inhalados.

No se absorben en el tubo digestivo, por lo que su administración ha de hacerse por vía inhalatoria. El cromoglicato puede utilizarse en forma de polvo seco administrado con un dispositivo especial a la dosis de 20 mg o disuelto en forma de aerosol a la dosis de 2 mg, 2-4 veces al día. Los nebulizadores pueden ser especialmente útiles en niños de 2 a 5 años que tienen dificultad para usar el inhalador. El nedocromilo es más potente (4 mg de polvo, 2-4 veces al día) y no ofrece otras ventajas clínicas sobre el cromoglicato.

Aunque puede observarse una respuesta inmediata al comienzo del tratamiento (fundamentalmente en el broncospasmo provocado por el ejercicio físico), el efecto máximo suele alcanzarse tras 2 o 3 semanas de tratamiento y en ocasiones pueden ser necesarios varios meses antes que se pueda determinar el grado de beneficio que producen. Como tienen un efecto protector frente a la hiperreactividad bronquial tardía, con frecuencia es posible reducir el número de tomas al día a 3 a los 3 meses y a 2 a los 6 meses de tratamiento, conservando una buena eficacia.

Las reacciones adversas son mínimas por su escasa absorción. En ocasiones, el cromoglicato puede provocar irritación local, responsable de sequedad, espasmo bronquial y tos irritativa. En algunos pacientes puede originar eritema. En el caso del nedocromilo, los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del gusto, cefaleas, náuseas, vómitos y mareos.

2. Ketotifeno

Es un antihistamínico H_1 que inhibe la desgranulación frente a algunos estímulos (v. cap. 19). Ni su acción ni su eficacia son, en conjunto, comparables a las del cromoglicato, pero la administración prolongada consigue prevenir o reducir la incidencia de accesos asmáticos de carácter alérgico, o disminuir la necesidad de tomar otros fármacos (agonistas β_2 o corticosteroides). El comienzo de su acción es lento, alcanzando su máximo efecto tras varias semanas de tratamiento. A diferencia del cromoglicato, se absorbe bien por vía oral. La dosis habitual es de 1-4 mg, 2 veces al día, según la intensidad del cuadro y tolerancia. Las reacciones adversas más frecuentes son la sedación y la somnolencia, sobre todo al principio del tratamiento, por lo que es recomendable empezar con dosis pequeñas por la noche; puede producir también sequedad de boca, ligeros vértigos y aumento de peso.

Aunque es útil en el tratamiento de la rinitis alérgica, solo o asociado al cromoglicato, su papel en el tratamiento del asma es moderado; sirve para asmas ligeras, especialmente en niños y en adultos que no toleran o no pueden utilizar la terapia inhalatoria.

3. Otros antagonistas

Los leucotrienos participan muy activamente en los fenómenos de broncoconstricción, hiperreactividad celular, exudación, infiltración celular e hipersecreción bronquial (tabla 42-1). El **zafirlukast** es un antagonista específico de receptores leucotriénicos, en especial los cisteinil-leucotrienos (LTC_4-LTE_4) (v. cap. 20). Ha mostrado eficacia en el asma experimental y en el asma clínico crónico, mejorando diversas manifestaciones clínicas. Sus efectos son aditivos con los de los agonistas β_2. Es eficaz por vía oral a la dosis de 20 mg, dos veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-887.

Barnes PJ, Adcock A. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanism. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.

Bierman CW, Williams PV. Therapeutic monitoring of theophylline. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 377-384.

Boulet LP. Long- versus short-acting β-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47: 207-222.

Chanarin N, Johnston S. Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs* 1994; 47: 12-24.

Editorial. Corticoides en asma. Traducción del Drug and Therapeutics Bulletin, 28, 1990. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1990; 14: 330-333.

Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airway disease. *Drugs* 1991; 42: 115-137.

Frew AJ, Holgate ST. Clinical pharmacology of asthma. Implications for treatment. *Drugs* 1993; 46: 847-862.

Gonzalez JP, Brodgen RN. Nedocromil Sodium. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of reversible airways disease. *Drugs* 1987; 34: 560-577.

Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM. Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic uses in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990; 40: 412-448.

Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319: 486-494.

Kesten S, Rebuck AS. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1989; 38: 160-174.

Nelson HS. β-Adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333: 499-506.

Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1161-1167.

Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 396-418.

Van Osterhout AJM, Nijkamp FP. Role of cytokines in bronchial hyperresponsiveness. *Pulm Pharmacol* 1993; 6: 225-236.

43

Fármacos antitusígenos, mucolíticos, surfactante pulmonar y estimulantes de la respiración

J. Flórez

I. FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

1. Principios generales

La tos es un fenómeno caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. Suele iniciarse con una rápida inspiración, de intensidad superior a la del volumen corriente, seguida de un cierre de la glotis de unos 0,2 seg y un brusco aumento de la presión pleural y abdominal (50-100 mm Hg). De este modo, el flujo espiratorio se acelera extraordinariamente, alcanzado el máximo que supera los 12 l/seg. El cierre de la glotis no es indispensable para conseguir estas aceleraciones de flujo; de hecho, hay situaciones en que la glotis permanece abierta durante el acceso de tos y en personas traqueotomizadas se consiguen aceleraciones de flujo tan grandes como en las personas normales. El primer golpe de tos puede ir seguido de otros de intensidad decreciente. El aumento de presión torácica tiende a colapsar las vías respiratorias, a lo que se suma cierto grado de broncoconstricción activa suficiente, a veces, para estimular por sí misma o mantener el acceso de tos.

El golpe de tos provoca un flujo lineal que interactúa con las secreciones para crear el llamado «flujo de dos fases aire-líquido», en que la energía es transmitida del aire al líquido; de esta forma se consigue desprender y mover el líquido, para producir finalmente la expectoración del esputo. Pero el desgajamiento de la secreción y la expectoración del esputo dependen también de la viscosidad y elasticidad de las secreciones (v. II, A, 2). Finalmente, el grosor de la capa de secreción es también importante, ya que es más fácil la interacción aire-líquido con pérdida de energía *en las zonas que presentan aumentos locales de resistencia.*

La tos como acto reflejo está provocada por estímulos que actúan dentro o fuera de las vías respiratorias. La respuesta refleja requiere un centro integrador que programe la sucesión de mecanismos; este centro se encuentra en el bulbo y guarda estrecha relación con el centro respiratorio, aunque al parecer es independiente de él. Es evidente que sólo tiene sentido fisiológico la tos que se debe a estímulos provocados dentro de las vías respiratorias, destinados a expulsar secreciones o cuerpos extraños. Cuando los estímulos son meramente irritativos o se producen fuera de las vías respiratorias, la tos es no productiva e inútil. Es difícil definir y medir la eficacia de la tos; en una secuencia de golpes de tos, el primero suele ser más eficaz porque consigue alcanzar las mayores velocidades de aire, mientras que la tos con flujos bajos es con frecuencia inútil.

Desde un punto de vista terapéutico, la tos productiva debe ser conservada, salvo situaciones excepcionales; si la tos no es productiva, existen dos posibilidades: o se completa con medidas que la hagan productiva, si la secreción es muy viscosa o está muy encajada en la porción más baja del árbol respiratorio, o se suprime. Por ello, la disminución de la viscosidad mediante expectorantes y mucolíticos, el incremento del aclaramiento mucociliar y la broncodilatación son medidas complementarias que facilitan la eficacia de la tos. En cierto modo, la tos es un mecanismo que completa el aclaramiento mucociliar. Cuando la secreción es copiosa o el movimiento mucociliar está alterado, como ocurre en la bronquitis crónica, y no puede ser aclarada con la velocidad adecuada, la tos consigue un aclaramiento instantáneo, pero la eficacia de la tos no es idéntica en todas las vías respiratorias: es máxima en las vías centrales y disminuye conforme se avanza hacia las vías más periféricas; por lo tanto, la tos no basta para acelerar el aclaramiento de las secreciones en las zonas pulmonares periféricas, que exigirá otras medidas complementarias.

2. Características y mecanismos de la acción antitusígena

De lo dicho se desprende que no toda tos debe ser evitada o suprimida. Debe evitarse cuando no es productiva o cuando es tan intensa que interfiere gravemente en el descanso de la persona o cuando llega a producir otras complicaciones (dehiscencias, colapsos vasculares, etc.).

La reducción de la tos puede consistir en: *a)* disminución del número de golpes de tos por acceso; *b)* reducción de la presión máxima intratorácica alcanzada en un golpe de tos, y *c)* supresión total del acceso. Sin embargo, las dos primeras acciones pueden ser suficientes como para aliviar la sensación subjetiva molesta del golpe de tos.

La mayoría de los fármacos antitusígenos reducen la tos por deprimir el centro bulbar de la tos; pero ésta puede ser suprimida también por anestesia local, elevando el umbral de los receptores periféricos. Indirectamente, la tos puede ser reducida por disminución de la secreción de las vías respiratorias que actúa como elemento estimulante, por reducción de fenómenos de broncoconstricción o por facilitación de la expulsión de las secreciones.

3. Clasificación de los antitusígenos

a) Actúan sobre el centro de la tos. Los más utilizados son *derivados opioides* que poseen, en mayor o menor grado, actividad opioide **(codeína, dihidrocodeína, morfina** y **metadona),** o que no la poseen **(dextrometorfano, levopropoxifeno** y **folcodina).** Son también eficaces la **noscapina,** algunos *antihistamínicos H_1* antiguos que poseen propiedades anticolinérgica y sedante **(difenhidramina** y **bromofeniramina),** algunos derivados de las *fenotiazinas* **(dimetoxanato** y **alimemazina)** y *tioxantenos* **(meprotixol** y **pimetixeno).** En toses muy rebeldes se ha recurrido a *benzodiazepinas* con actividad anticonvulsivante **(clonazepam)**. Otros fármacos activos son la **levodropropizina,** el **caramifeno** y la **glaucina.**

b) Actúan sobre la rama aferente del reflejo de la tos. Pueden alterar la sensibilidad de los receptores periféricos los *anestésicos locales* administrados tópicamente (p. ej., para broncoscopias) o intravenosamente (**lidocaína** en postanestesia). En la tos causada por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha probado la nifedipina y algunos antiinflamatorios no esteroideos (sulindaco y naproxeno).

c) Modifican los factores mucociliares o actúan sobre la rama eferente del reflejo de la tos. El anticolinérgico **bromuro de ipratropio** por vía inhalatoria, el **glicerol yodado** y el **guaimesal.**

4. Fármacos derivados de opioides

Prácticamente, todos ellos tienen capacidad antitusígena, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se administran con fines analgésicos en el postoperatorio, ya que pueden interferir en la expulsión de secreciones respiratorias, pero, con fines estrictamente antitusígenos, se emplean los de menor actividad analgésica.

La **codeína** (metilmorfina) es el prototipo de los antitusígenos y el más utilizado, porque es el que tiene mayor eficacia. Ejerce su acción sobre los centros bulbares. Tiene además acción analgésica central, empleándose como analgésico menor (v. cap. 25) y acción antidiarreica (v. cap 44). Puede producir depresión respiratoria, agravando la situación de enfermos enfisematosos; en ocasiones produce cierta broncoconstricción y reducción de la secreción bronquial. A diferencia de la morfina, no ocasiona farmacodependencia ni depresión profunda, o coma.

Sus principales reacciones adversas son náuseas, sedación o atontamiento, sobre todo si, como ocurre con frecuencia, acompaña a otros fármacos que también los producen (antihistamínicos, analgésicos, anticolinérgicos, ansiolíticos); es frecuente el estreñimiento, y puede aparecer depresión respiratoria con dosis altas. La dosis de codeína es de 15-30 mg cada 4-6 horas, por vía oral. En niños muy pequeños es preferible no utilizar codeína o hacerlo con dosis muy bajas: 3 mg para menores de 1 año y 6 mg en niños de 1 a 5 años.

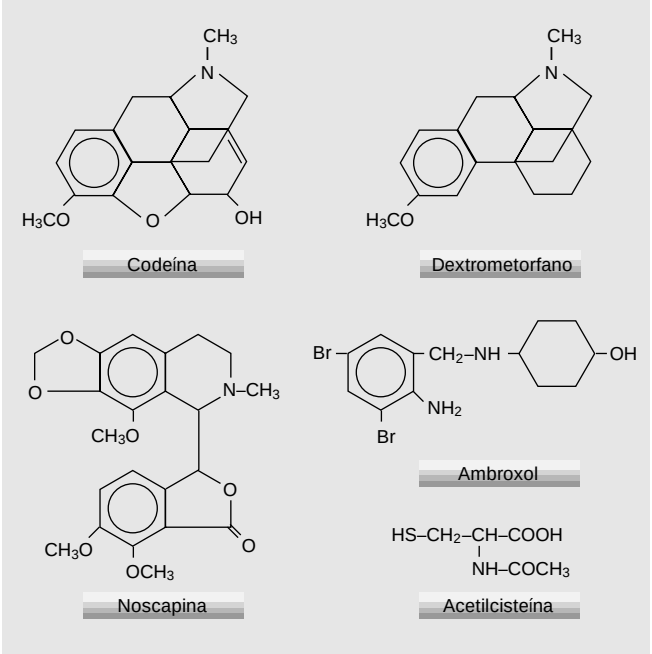


Fig. 43-1. Estructura de fármacos antitusígenos y mucolíticos.

La **dihidrocodeinona** y la **dihidrocodeína** no presentan ventajas sobre la codeína. La dihidrocodeinona se emplea a la dosis de 5-10 mg cada 6-8 horas.

La **folcodina** es el derivado O^3-(2-morfolinoetil) de la morfina. Su actividad antitusígena es comparable a la de la codeína, aunque algo más duradera, y produce un grado algo mayor de depresión respiratoria. No es analgésica, ni produce estreñimiento, ni provoca farmacodependencia. La dosis es de 10 mg cada 4 horas; en niños, 5 mg.

El **dextrometorfano** es un dextroisómero del éter metilo del opioide levorfanol (v. cap. 25). No posee acción analgésica, a diferencia de su isómero levo. Su acción antitusígena es comparable a la de la codeína y no produce depresión respiratoria. Puede reducir ligeramente la secreción bronquial. Su capacidad adictógena es mínima, aunque algunos abusan con dosis elevadas porque obtienen efectos similares en parte a los producidos por *Cannabis.* La dosis es de 15 mg cada 6-8 horas, 4-5 mg en niños de 1 a 5 años y 6-8 mg en niños de 6-12 años.

En la tos no productiva y dolorosa de pacientes terminales (p. ej., cáncer de pulmón) que no responda a estos fármacos se puede recurrir a la **metadona** oral: 1-2 mg cada 4 horas en adultos, 0,25 mg/6 horas en niños de 5-10 años, 0,5 mg/4 horas en niños de 11-14 años.

5. Otros antitusígenos

La **noscapina** es un derivado bencilisoquinolínico (figura 43-1) que se encuentra en el jugo del opio, pero carece de acciones opioides a todos los efectos. Su eficacia antitusígena es comparable a la de la codeína, aunque algo menos potente. No deprime la respiración. A dosis ele-

vadas produce náuseas, vómitos y mareo. La dosis es de 15-30 mg cada 6-8 horas en adultos, 1 mg cada 6 horas en niños de 1 año, 2-5 mg en niños de 2-5 años, y 6-12 mg en niños de 6-12 años.

La **difenhidramina** y la **bromofeniramina** deben sus propiedades antitusígenas, probablemente, a su acción anticolinérgica y sedante. De hecho, los antihistamínicos H_1 más modernos que no poseen estas acciones carecen de actividad antitusígena. El anticolinérgico **bromuro de ipratropio** por vía inhalatoria muestra eficacia antitusígena tanto en las bronquitis crónicas como en las infecciones de las vías respiratorias superiores. El **guaimesal** es una combinación de salicilato y guayacol. Ni la bromhexina ni el ambroxol reducen la actividad tusígena.

II. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN TRAQUEOBRONQUIAL

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos fundamentales

El objetivo fundamental del empleo de fármacos modificadores de la secreción bronquial es el de facilitar su expulsión. Este objetivo parece justificado cuando las condiciones del proceso de secreción y transporte están alteradas de manera que resulta difícil «arrancar» el esputo. Este puede ser el caso en las bronquitis crónicas, la mucoviscidosis, el asma bronquial y las bronquiectasias. Pero no está justificado de ningún modo en el caso de las infecciones agudas bacterianas o víricas o en el de las bronquitis reactivas a sustancias irritantes en que el enfermo tiene una buena capacidad de vaciar espontáneamente su secreción traqueobronquial. En estos casos, los expectorantes no tienen mayor valor que un placebo. Desgraciadamente, éstos son los casos con mayor índice de prescripción, siendo utilizados los expectorantes solos o en intolerables asociaciones con antibióticos, analgésicos, antitusígenos, antihistamínicos, etc., hasta el punto de que, año tras año, ocupan en España uno de los primeros puestos en el número de unidades vendidas, en relación con todos los medicamentos.

El valor práctico de los expectorantes es un concepto firmemente enraizado en el esquema terapéutico del médico, del farmacéutico y del enfermo en general. Sin embargo, su utilidad real y su manera de actuar están siendo sometidas a profunda revisión.

Se entiende por *mucolítico* el fármaco que modifica las características fisicoquímicas de la secreción traqueobronquial de manera que la expectoración resulta más eficaz y cómoda. El *expectorante* activa la expulsión del esputo, bien porque aumenta su volumen hídrico o porque estimula el reflejo de la tos. El *demulcente* intenta «suavizar» la mucosa proporcionando una sensación subjetiva de alivio en caso de tos seca o irritante.

2. Secreción traqueobronquial normal y patológica

La secreción de las vías respiratorias tiene la finalidad de proteger la mucosa frente a la existencia de agentes infecciosos (bacterias o virus), frente a las partículas en suspensión en el aire inspirado (polvo, gases irritantes o alergenos) y frente a las variaciones extremas de humedad y temperatura. El moco atrapa las partículas y las depura mediante un proceso coordinado entre los cilios, que se baten rítmicamente, y la capa de moco, que asciende a la velocidad de 5-20 mm/min. De esta manera, la secreción fluye de modo constante y, en condiciones normales, se deglute con carraspeo o sin él. La secreción se debe, principalmente, a las glándulas mucosas y serosas de la submucosa, y a las células caliciformes de la mucosa. La secreción de las glándulas submucosas está influida por estímulos nerviosos (sistema autónomo), químicos y mecánicos, mientras que la de las células caliciformes no responde a los estímulos nerviosos.

Para que el moco pueda atrapar las partículas y ascender contra la gravedad debe tener ciertas propiedades físicas; las más importantes son las de viscosidad (resistencia al deslizamiento) y elasticidad (deformación con acumulación de energía liberable). La resultante de ambas, o *viscoelasticidad,* condiciona la eficacia del transporte por tracción ciliar. Existen valores óptimos de viscoelasticidad, que naturalmente dependen de su composición química. La desviación de estos valores hacia arriba o hacia abajo, por cambios en la composición, redundará en la alteración del transporte, como ocurre en una serie de enfermedades de las vías respiratorias.

La composición del moco traqueobronquial normal se expone en la tabla 43-1. La viscoelasticidad de la secreción normal depende principalmente del contenido de agua y de las glucoproteínas o mucinas de alto peso molecular. Estas glucoproteínas son de tres tipos: *a)* las muy ácidas o sulfomucinas, ricas en grupos sulfato (SO_3^-); *b)* las ligeramente ácidas o sialomucinas, ricas en grupos carboxílico (COO^-), y *c)* las neutras o fucomucinas, no ácidas y ricas en grupos metilo (CH_3). Diversas fuerzas hacen que las moléculas se agreguen y entrecrucen *(cross-link)* para formar una matriz estructural tridimensional. En el mantenimiento de este entramado intervienen puentes de hidrógeno, enlaces iónicos y enlaces covalentes. Los débiles puentes de hidrógeno sirven para determinar las propiedades viscosas; los enlaces iónicos y covalentes, que son más fuertes, hacen más rígida la estructura y determinan la elasticidad y la viscosidad. Cuanto más ácida es la secreción, mayor es el número de enlaces iónicos que se forman y mayor es su viscoelasticidad. La secreción se dispone sobre la mucosa en dos capas: *a)* la más superficial es la capa de gel, que contiene la mayor parte de las glucoproteínas, y vibra y es transportada por el movimiento ciliar, y *b)* la más profunda es la capa de sol, más rica en agua, que está en contacto con el polo apical de las células epiteliales.

En la secreción patológica cambian la cantidad y la composición y, por lo tanto, sus propiedades viscoelásticas. Si la secreción aumenta

Tabla 43-1. Composición del moco en las vías respiratorias

	Porcentaje
Agua	95
Glucoproteínas	2
Proteínas	1
Inmunoglobulinas	
Lisozima	
Lactoferrina	
Lípidos	1
Sales inorgánicas	1

mucho su viscosidad, puede ofrecer intensa resistencia al desplazamiento. Si la elasticidad disminuye demasiado, se pierde la energía que hace que el moco se retraiga, una vez estirado, y ascienda. Cuando hay infecciones y muerte celular (esputo purulento), aparece en el moco el ácido desoxirribonucleico, que incrementa notablemente la viscosidad de la secreción bronquial. En ausencia de infección (bronquitis crónica, asma y mucoviscidosis), la secreción es abundante y rica en sulfomucinas y en IgA, que incrementan también notablemente la viscoelasticidad y reducen la velocidad de depuración mucociliar. En las alteraciones patológicas se suma, además, la exudación de proteínas séricas que también contribuyen a modificar las propiedades físicas y a reducir el transporte. Finalmente, en muchas de estas condiciones existe una disfunción del movimiento ciliar, por alteración primaria de las células ciliares o por entorpecimiento del batido ciliar.

La tos es un mecanismo que incrementa la depuración. Para que el flujo de aire propio del golpe de tos consiga desprender y expulsar el moco de la secreción es preciso, igualmente, que ésta tenga una consistencia y una elasticidad determinadas. Pero recuérdese que la tos es útil en el vaciamiento de las vías aéreas centrales, no periféricas (v. I, 1).

B. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA SECRECIÓN

1. Criterios de aplicación y clasificación

Para abordar correctamente la terapéutica farmacológica de la secreción traqueobronquial deben tenerse en cuenta las siguientes premisas:

a) Los fármacos no son más que uno de los métodos recomendables para el vaciamiento de la secreción.

b) Un fármaco que reduzca la viscosidad *in vitro* puede no ser útil *in vivo si* esta reducción no se acompaña de un aclaramiento más rápido, o más fácil, o no alcanza a los bronquiolos que pueden estar taponados.

c) Si la patología de la secreción es la que altera la función pulmonar, el criterio para valorar la eficacia de la terapéutica mucolítico-expectorante será la mejoría de dicha función, no la cantidad de expectoración eliminada.

d) Si a la acción mucolítico-expectorante del fármaco no acompaña una mejoría en la función ciliar, o ésta resulta insuficiente, la terapéutica farmacológica sola no basta.

e) La tos es un mecanismo que aclara la expulsión y la reducción de la viscosidad puede ayudar a que el vaciamiento sea más fácil y el enfermo note una mejoría subjetiva, pero la tos no vacía la secreción acumulada en las vías respiratorias más periféricas, que es la que más interfiere en la función pulmonar. Es ahí, por lo tanto, donde la interacción «naturaleza del esputo-función ciliar» resulta crítica.

f) La terapéutica es innecesaria e inútil en las bronconeumopatías agudas y autolimitantes. Puede ser útil, pero tiene grandes limitaciones y exige su comprobación en cada individuo, en las broncopatías crónicas (bronquitis crónica, asma crónica, mucoviscidosis, bronquiectasias e infecciones de carácter crónico).

El tratamiento farmacológico de los trastornos de la secreción bronquial puede sistematizarse de acuerdo con los siguientes mecanismos:

a) Antibióticos: para suprimir el componente infeccioso. La consiguiente disminución de la producción de ADN reducirá una parte del componente viscoso.

b) Broncodilatadores: cuando haya un componente espástico. Además, tanto la teofilina como los β-adrenérgicos estimulan el movimiento ciliar y favorecen el vaciamiento. La dilatación bronquial facilita la vehiculación más profunda de un aerosol.

c) Hidratación adecuada: la deshidratación repercute en una mayor reabsorción de agua por el epitelio bronquial. Además de aportar suficiente agua al organismo, es conveniente la vehiculación de vapor por métodos inhalatorios. A menudo, estas medidas son más eficaces que cualquier medicamento.

d) Fármacos reductores de la viscosidad o mucolíticos:

α) Enzimas: dornasa, tripsina y quimotripsina.
β) Productos azufrados: N-acetilcisteína y S-carboximetilcisteína.
γ) Otros: bromhexina y ambroxol.

e) Estimulantes de la hidratación de la secreción: sueros hipertónicos y yoduros.

2. Enzimas

La **desoxirribonucleasa** o **dornasa alfa** se emplea exclusivamente en el tratamiento de la *fibrosis quística* (v. B, 7).

La **tripsina** hidroliza los enlaces peptídicos de las mucoproteínas; por sus propiedades fibrinolíticas sirve también para fluidificar la secreción fibrinosa o hemorrágica. Se administra en aerosol, 1-3 sesiones de 25.000-125.000 U/sesión, en 5 ml de suero fisiológico.

Inconvenientes. La utilización en aerosol de las enzimas debe reservarse a casos muy particulares y sólo durante pocos días. Pueden producir broncospasmo, reacciones de hipersensibilidad de gravedad diversa; su eficacia es muy variable y el rendimiento, escaso.

3. Productos azufrados

Son derivados de la cisteína en los que el grupo tiol puede estar libre como en la N-acetilcisteína (fig. 45-1), o bloqueado como en la S-carboximetilcisteína.

La **N-acetilcisteína** reduce los puentes disulfuro, por lo que fragmenta las cadenas de mucinas, IgA y seroalbúmina de la secreción. *In vitro* es muy clara la acción mucolítica y la reducción de la viscosidad del esputo. *In vivo,* la aplicación por aerosol produce mucólisis de las secreciones mucosas muy espesas y adherentes, siendo mayor

su eficacia mucolítica en medio alcalino (pH entre 7,5 y 9), pero los estudios clínicos son contradictorios, probablemente porque su eficacia no es generalizada: es más útil en los estados de hiperviscosidad, con atelectasia o sin ella, que puede llegar a taponar por completo los pequeños bronquios. Es poco o nada útil en casos de bronquiectasias, mucoviscidosis o cuando hay sobreinfección manifiesta. Por acción directa en la mucosa deprime la actividad ciliar. Administrada por vía oral, ha mostrado su capacidad para reducir las exacerbaciones de la bronquitis crónica; sin embargo, no se ha podido objetivar un efecto estimulador del aclaramiento mucociliar. En aerosol se emplea la solución al 20 %, 2-5 ml diluidos en 2 ml de suero bicarbonatado por sesión de 15-20 min que se repite cada 2-6 horas según la necesidad. Por vía oral, se administra en dosis de 200 mg 3 veces al día. Como inconvenientes del aerosol se señala el mal olor que se desprende, la broncoconstricción controlable con β-adrenérgicos y la broncorrea aguda que puede ocasionar y que exige aspiración inmediata. Por vía oral puede producir molestias gastrointestinales, urticaria, acufenos y cefalea.

La **S-carboximetilcisteína** provoca también las rupturas de puentes disulfuro y sustituye la fucomucinas por sialomucinas. Su acción es mayor en las fases iniciales de las bronquitis crónicas que en las tardías. En diversos estudios objetivos no se ha comprobado que aumente el aclaramiento mucociliar o el transporte de moco traqueal. Se administra por vía oral, 2-3 g/día repartidos en 3-4 tomas. Puede producir molestias gastrointestinales.

4. Bromhexina y ambroxol

La bromhexina deriva de un alcaloide de la nuez de Malabar *(Adhatoda vasica).* El ambroxol, uno de sus metabolitos activos, tiene mayor potencia que la bromhexina (fig. 43-1). Pese a su popularidad, su eficacia es muy dudosa.

A dosis altas pueden ejercer cierta acción estimulante de la secreción de las glándulas mucosas bronquiales. *In vitro* ejercen acción mucolítica por despolimerización de las sialomucinas, con reducción de la viscosidad. En animales y a dosis altas se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas. Los efectos *in vivo* son muy inconstantes, lo que origina incertidumbre sobre su aplicación y escaso convencimiento sobre su utilidad real. En las bronquitis crónicas, algunos observan descenso de la viscosidad y aumento de la depuración mucociliar, mientras que otros no lo comprueban. Es también muy variable la repercusión de estos posibles efectos sobre la situación ventilatoria en términos subjetivos y objetivos (gases en sangre, facilidad de expectoración y ventilación).

Se absorben bien por vía oral y difunden a los tejidos, incluido el epitelio bronquial, donde alcanzan concentraciones suficientes para actuar localmente, siempre que las dosis sean suficientemente elevadas, hecho que no siempre se cumple. Pueden producir molestias gastrointestinales.

Son innecesarios por inútiles en las broncopatías y neumopatías agudas, precisamente los casos en los que más se prescriben. Es rechazable su asociación con antibióticos o con fórmulas abigarradas de productos múltiples. La acción mucolítica y expectorante puede ser útil en casos moderados de bronquitis crónicas y asma bronquial, pero debe ser claramente comprobada en cada individuo.

Se requieren dosis altas para que actúen, hecho difícil de cumplir con las dosificaciones de muchos preparados: en el caso de la bromhexina 10-15 mg, 3 veces al día, y para el ambroxol, 15-30 mg, 3 veces al día. Pueden emplearse también en forma de aerosol.

5. Otros expectorantes

5.1. Yoduros

Se utilizan principalmente el **yoduro potásico** y el **yoduro sódico.** Aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, al igual que la de las glándulas salivales y de la mucosa nasal. La acción puede ser directa o por estimulación de un reflejo vagal gastropulmonar. Se eliminan en parte por la mucosa de las vías respiratorias, donde también pueden ejercer cierta acción mucolítica.

Tampoco es constante su eficacia en la clínica humana. El mayor beneficio se ha apreciado en el asma bronquial, sobre todo infantil, con secreción hiperviscosa; la fluidificación del tapón bronquial puede mejorar al enfermo, al menos subjetivamente. La dosis de yoduro potásico por vía oral es de 1-1,5 g, 3 veces al día, que debe administrarse con zumos o jugos. Tarda alrededor de una semana en mostrar su eficacia, cuando la hay.

Puede producir molestias gastrointestinales, tialismo, rinorrea, reacciones de yodismo y alteraciones tiroideas en la administración crónica.

5.2. Guayacolato de glicerilo (guaifenesina)

Es el éter glicerilo del guayacol. Administrado por vía oral se encuentra a las pocas horas en la secreción bronquial, donde reduce la mucosidad del esputo. Su acción en la bronquitis crónica es muy inconstante y dudosa, con efectos variables sobre el aclaramiento mucociliar. En las broncopatías agudas, su administración es innecesaria aunque, por desgracia, frecuente.

5.3. Otros productos

El suero hipertónico (7 % e incluso concentraciones más elevadas) en aplicación tópica provoca tos e hidrata las secreciones, produciendo en conjunto un incremento de la depuración o aclaramiento mucociliar. Puede producir broncospasmo por irritación y broncorrea que exige su rápida aspiración.

Los abundantes productos que acompañan a fórmulas anticatarrales, como mentol, eucaliptol, etc., no tienen mayor eficacia que la que pueda prestar su olor, un breve incremento de la secreción salival y la estimulación de terminaciones sensitivas, desviando la atención del paciente en la tos de carácter irritativo.

6. Enfoque terapéutico general

Los mucolíticos y expectorantes son inútiles en las afecciones broncopulmonares infecciosas agudas, bacterianas o víricas. En otras perturbaciones de la secreción bronquial, generalmente crónicas, deben evitarse tanto la confianza ilimitada y permanente en estos productos como su rechazo absoluto.

Es preciso asegurarse, en primer lugar, de utilizar las medidas primarias esenciales: hidratación abundante del enfermo, supresión del tabaco, tratamiento de la infección, ejercicios respiratorios y posturales. En cuanto a la medicación específica, ésta dependerá de cada caso y de las características de su secreción. En las fases iniciales de la *bronquitis crónica,* en las que la mucosa se mantiene conservada, puede estar justificado ensayar curas alternantes de S-carboximetilcisteína y bromhexina o ambroxol durante el período inicial. Sólo la observación correcta y cuidadosa permitirá juzgar su eficacia sin apriorismos. En etapas más avanzadas, en las que la mucosa ha perdido su posibilidad de regeneración y la hipersecreción es principalmente serosa y muy fluida, los mucolíticos son inútiles e incluso contraproducentes.

En *atelectasias* (p. ej., postoperatorias) por tapón mucoso puede ser útil la N-acetilcisteína; si el obstáculo es fibrinohemorrágico (p. ej., embolia pulmonar), suele preferirse la tripsina. En las *broncopatías con abundante supuración* puede estar indicada la dornasa pancreática y si no se tolera, la N-acetilcisteína, y en el *asma* bronquial con secreción muy compacta y adherente, los yoduros con o sin N-acetilcisteína. Debe tenerse en cuenta que tanto los β-adrenérgicos como la teofilina estimulan la actividad mucociliar.

7. Terapéutica farmacológica en la fibrosis quística

La fibrosis quística es la enfermedad de causa genética recesiva dominante que más muertes ocasiona en la población de origen caucásico. Sin embargo, la terapéutica aplicada de forma sistemática ha conseguido elevar la esperanza de vida desde una media de 14 años en 1969 hasta 30 años en 1995, y se piensa que una persona que nazca ahora podrá vivir hasta los 40 años o más, sin tener en cuenta los progresos terapéuticos que puedan ocurrir.

La enfermedad está causada por mutaciones en un gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana *(CFRT)* (v. cap. 3, I, 4 y fig. 3-11). Esta proteína está relacionada con otra, la proteína P-170 o proteína de transporte múltiple de fármacos. Las funciones múltiples de CFRT tienen que ver con el equilibrio de agua a través de la membrana. Actúa, en principio, como un canal de Cl^- activado por AMPc que se expresa en células de diversos epitelios (pulmón, glándulas sudoríparas y páncreas), pero también puede activar otros canales de Cl^- e inhibir la reabsorción de Na^+ y agua. La deficiencia mutante en la expresión del gen originará una reducción en la secreción de Cl^- a nivel epitelial y un aumento de la reabsorción de Na^+ que provocará la absorción pasiva de agua en la luz epitelial. En consecuencia, el epitelio producirá una secreción deshidratada y viscosa, origen de múltiples obstrucciones de los conductos exocrinos que terminan por destruirlos y fibrosarlos. Al mismo tiempo se facilita la colonización de bacterias patógenas de diversos tipos (*S. aureus, H. influenzae* y *P. aeruginosa,* principalmente) que ocasionan brotes de infecciones agudas y estados de infección crónica que complican la enfermedad, que se manifiesta mayoritariamente en las vías respiratorias, pero también lo hace en el aparato digestivo; puede aparecer insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, íleo por meconio en el recién nacido, obstrucción biliar y azoospermia.

La terapéutica farmacológica de la enfermedad respiratoria tiene los siguientes objetivos:

a) Reducir la viscoelasticidad del esputo.
b) Incrementar la hidratación del epitelio mediante modulación de los canales iónicos.
c) Evitar la broncoconstricción.
d) Suprimir y prevenir los brotes infecciosos.
e) Reducir la actividad inflamatoria.
f) Reemplazar el gen mutado.

7.1. Dornasa alfa

Es la desoxirribonucleasa I humana de carácter recombinante obtenida por ingeniería genética. Al romper el ADN producido por los neutrófilos, reduce en forma dosis-dependiente la elasticidad y adhesividad del esputo. Para ello es imprescindible administrarla en aerosol. Las modificaciones reológicas que provoca originan una mayor facilidad para aclarar el esputo. Puesto que los antibióticos aminoglucósidos que normalmente se emplean para tratar las infecciones de la fibrosis quística se fijan a los glucopéptidos de la mucina y a las fracciones del esputo que contienen ADN, la existencia de la dornasa puede facilitar la acción bactericida de estos antibióticos.

La dornasa mejora la función pulmonar de los pacientes con una enfermedad ligera o moderada, con una capacidad vital forzada (CVF) ≥ 40 %, pero su efecto es escaso o nulo cuando la CVF es ≤ 40 %.

En general es bien tolerada aunque puede ocasionar ronquera, laringitis y erupciones. La dosis actualmente recomendada es de 2,5 mg en inhalación diaria (con nebulizador y compresor), si bien algunos pacientes se benefician con dos inhalaciones por día.

7.2. Modulación farmacológica del transporte iónico

Puesto que existe un defecto fisiológico en la secreción de Cl^- regulada por AMPc y un exceso de actividad de la

reabsorción de Na^+ y agua, se intenta activar el canal de Cl^- por otras vías alternativas y bloquear el canal de Na^+ (ENa^+C, v. cap. 3, I, 3.1) que, al igual que el del túbulo contorneado distal del riñón, es sensible a la amilorida (v. cap. 47). Para que el efecto sea claro, es preciso asociar ambas estrategias.

Los canales de Cl^- del epitelio respiratorio en la fibrosis quística responden a nucleótidos trifosfatados administrados en aerosol, el **UTP** y el **ATP,** los cuales activan el receptor purinérgico P_2. La degradación de ATP en adenosina, que es broncoconstrictora, hace de él un fármaco poco apropiado, por lo que las principales pruebas clínicas se realizan con UTP.

La **amilorida** bloquea los canales de Na^+ e impide su reabsorción. Se ha ensayado su aplicación en forma de aerosol junto con UTP, demostrando su eficacia al incrementar el contenido de Na^+ en el esputo, reducir su viscosidad y mejorar el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, los estudios clínicos controlados no son unánimes en demostrar su eficacia a largo plazo sobre la función pulmonar.

7.3. Terapéutica antiinfecciosa

El tratamiento de los brotes infecciosos depende del germen y de la edad del paciente a la que aparecen. En las infecciones por *S. aureus* como único germen, se administra cefalotina, nafcilina o ciprofloxacino, y como alternativa la vancomicina. En infecciones por *S. aureus* y *H. influenzae* combinados, se utiliza la ticarcilina con ácido clavulánico junto con gentamicina; como alternativa está la nafcilina. En infecciones por *S. aureus* y *P. aeruginosa* combinados, se usa la ticarcilina con ácido clavulánico más tobramicina o ciprofloxacino. En infecciones por *P. aeruginosa* sola, la recomendación es ticarcilina más tobramicina o ciprofloxacino, siendo alternativas la ceftazidina, la piperacilina, el aztreonam, el imipenem y la amikacina.

Existen también propuestas de antibioterapia de mantenimiento con el fin de reducir el número de brotes, pero su eficacia es discutible. Se están ensayando los aminoglucósidos administrados en aerosol.

7.4. Terapia génica

Los intentos de suministrar el gen *CFTR* han sido eficaces *in vitro* (cultivos de tejido) por cuanto llegan a corregir el defecto de secreción de Cl^-, pero encuentran serios obstáculos *in vivo* para su aplicación directa, por ejemplo por vía nasal, fundamentalmente debido a la dificultad de encontrar los vehículos adecuados (v. cap. 76).

7.5. Terapia broncodilatadora y antiinflamatoria

Como broncodilatadores que pueden controlar la frecuencia de crisis broncoconstrictoras se recurre a los **fármacos β-adrenérgicos** y a los **corticosteroides** por inhalación, y si es necesario, a la **teofilina** (v. cap. anterior). La terapia antiinflamatoria ha sido aplicada mediante corticosteroides con escaso resultado. Se ha probado el antiinflamatorio no esteroideo **ibuprofeno** en niños; es conveniente controlar su concentración plasmática máxima que debe estar entre 50 y 100 μg/ml, por ser ese el intervalo en que se consigue la inhibición de la migración de neutrófilos. Está por confirmarse su eficacia real a largo plazo.

III. SURFACTANTE PULMONAR

1. Características funcionales y químicas

El surfactante pulmonar es un complejo formado por lípidos y proteínas, sintetizado y almacenado por las células de tipo II del epitelio alveolar en forma de cuerpos lamelares, y es segregado en el líquido que tapiza el epitelio. Tiene como función reducir las fuerzas de la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo, especialmente al final de la espiración, gracias a lo cual impide que los alvéolos, especialmente los pequeños, se colapsen durante la espiración y se produzcan graves atelectasias y edema. La carencia del surfactante en el pulmón inmaduro del niño prematuro origina el cuadro clínico grave denominado *distrés respiratorio,* marcado por el edema y el colapso de amplias áreas pulmonares a consecuencia de la intensa elevación de la tensión superficial.

El surfactante natural contiene el 80 % de fosfolípidos, el 5 % de lípidos neutros (triglicéridos) y el 12-15 % de proteínas. De los fosfolípidos, el 60 % está formado por compuestos de fosfatidilcolina saturada (en su inmensa mayoría, dipalmitoilfosfatidilcolina: 80 %), el 25 % por fosfatidilcolina no saturada y el 15 % restante por fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. Entre las proteínas hay tres específicas del surfactante: SP-A, SP-B y SP-C. La SP-A es una proteína glucosilada que está formada por monómeros de 28-36 kD que se agregan; contribuye a mejorar las propiedades biológicas del surfactante. Las proteínas SP-B y SP-C tienen 8 y 4 kD, respectivamente, son muy lipófilas y facilitan la adsorción y difusión del lípido para formar la monocapa de surfactante sobre la membrana alveolar.

Para uso clínico se emplean dos clases de surfactante: los obtenidos y preparados a partir de pulmón bovino o porcino y los sintéticos. Los de origen animal contienen una composición similar a la del natural, pero carecen de SP-A. Al bovino (Survanta), tras su extracción con solventes orgánicos, se añade dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido palmítico y triglicéridos; del porcino (Curosurf) se sustraen triglicéridos. En los sintéticos, la base es la dipalmitoilfosfatidilcolina, a la que se añade tiloxapol y hexadecanol (colfoscerilo y Exosurf) o se combina con fosfatidilglicerol en proporción 7:3 (ALEC).

2. Acciones del surfactante en el distrés respiratorio

El objetivo conseguido a largo plazo ha sido reducir tanto la mortalidad del niño prematuro como la aparición

de complicaciones debidas al distrés, especialmente el neumotórax y el enfisema, y en menor grado la displasia pulmonar, así como otras no estrictamente pulmonares (hemorragia intraventricular).

El surfactante mejora la oxigenación, reduce la necesidad de ventilación pulmonar y la presión media que se debe aplicar. Iguala las fuerzas tensioactivas retráctiles que operan sobre los pequeños y grandes alvéolos, evitando de este modo que los primeros colapsen y los segundos se expandan en exceso y se rompan. Esta homogeneidad de inflación repercute en una ventilación más igualada y fisiológica, en un mejor intercambio de gases respiratorios y oxigenación del niño.

3. Propiedades farmacocinéticas

El surfactante es administrado de forma endotraqueal en forma de bolo introducido por un tubo endotraqueal, o bien por aerosol o en infusión continua. El surfactante exógeno es aclarado en su mayor parte por las células del epitelio alveolar y, en menor grado, por los macrófagos y las células epiteliales de los grandes bronquios. Las células alveolares de tipo II captan, procesan y vuelven a segregar la mayor parte del surfactante, en un proceso que se denomina *reciclado.* La semivida del dipalmitoilfosfatidilcolina en el pulmón es de unas 45 horas, la de la proteína A es de 9 horas, y la del fosfatidilglicerol, de 31 horas. La cantidad de surfactante disponible es proporcional a la dosis administrada.

Parte de lo administrado quizá no penetre adecuadamente o sea inactivado por fosfolipasas, proteasas o radicales libres de oxígeno. También es posible que una fracción de los componentes exógenos no se introduzcan en las vías metabólicas naturales del reciclado.

4. Reacciones adversas

No se han descrito reacciones especiales. Es difícil en una enfermedad tan grave detectar complicaciones que se deban al propio producto. Con el preparado sintético colfoscerilo se han descrito algunas hemorragias pulmonares (1-2 %).

5. Aplicaciones terapéuticas

En el distrés respiratorio del recién nacido se aplican de dos formas: como tratamiento, cuando aparecen signos clínicos, o como profiláctico, en toda situación de riesgo. La dosis habitual es de 100-200 mg/kg, suspendida en 3-5 ml de suero salino por kilo y administrada a lo largo de unos pocos segundos por vía endotraqueal en forma de bolo. Si a las 12 horas la oxigenación es todavía mala, se pueden añadir otros 100 mg/kg. Como profiláctico se emplean 100-200 mg/kg dentro de los 10 primeros min después del nacimiento.

IV. FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA RESPIRACIÓN

1. Concepto y objetivos

La estimulación de la actividad del centro respiratorio resulta necesaria en aquellas circunstancias en que el volumen minuto respiratorio no responda a las exigencias metabólicas del organismo, originándose una situación de hipercapnia, con hipoxia o sin ella. La hipoventilación puede deberse a una reducción primaria de la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial o a la incapacidad del aparato efector torácico para intercambiar adecuadamente oxígeno y anhídrido carbónico.

El fallo primario del centro respiratorio con frecuencia está originado por una causa tóxica; de hecho, muchos fármacos deprimen el centro respiratorio, bien a dosis terapéuticas o ligeramente superiores (opioides, hipnóticos o anestésicos), bien por sobredosificación. Pero existen cuadros clínicos en que el centro respiratorio muestra una perturbación funcional de causa desconocida, en general asociada a estados de sueño: apnea de sueño o síndrome de la apnea del recién nacido, que a veces ocasionan la muerte.

La insuficiencia del aparato torácico (EPOC, obesidad extrema y otros cuadros de insuficiencia pulmonar o torácica) puede provocar un estado de agotamiento de la musculatura respiratoria que podría beneficiarse también del apoyo de una mayor actividad central.

La acción farmacológica estimulante está dirigida a activar el funcionamiento de las neuronas que forman el centro respiratorio, que puede hacerse mediante estimulación de la frecuencia respiratoria o del volumen corriente (amplitud) o de ambos parámetros. El resultado debe consistir en un aumento de la ventilación pulmonar y un descenso de la P_{CO_2}, pero un aumento exagerado de la frecuencia respiratoria podría acompañarse de una reducción del volumen corriente de tal grado que la ventilación disminuyera y la P_{CO_2} aumentara o no se modificara.

2. Estimulantes del centro respiratorio

2.1. Almitrina

La almitrina bismesilato es un derivado piperazínico que posee una alta capacidad para estimular los quimiorreceptores periféricos carotídeos y aórticos que activan selectivamente la función de las neuronas respiratorias.

Se afirma que no ejerce acción directa alguna sobre dichas neuronas, con lo cual no presenta el riesgo de la estimulación generalizada del SNC; aunque este extremo es discutible, ciertamente el índice terapéutico es muy elevado.

En personas sanas, la administración oral o IV estimula la ventilación de forma rápida, pero el aumento de oxígeno y la disminución de CO_2 restablecen la función respiratoria volviendo pronto las presiones de gases a sus valores normales. En enfermos con EPOC, la almitrina parece que actúa en una doble dirección: estimulando la ventilación por

activación de quimiorreceptores y redistribuyendo la circulación pulmonar de manera que mejora la relación ventilación/perfusión; así se explica que disminuya la P_{CO_2} (consecuencia de la estimulación del centro respiratorio) y que aumente la P_{O_2} en un grado mayor que el que correspondería a la mera estimulación respiratoria. La acción circulatoria consiste en un incremento de la circulación pulmonar en áreas que estaban hipoperfundidas, como consecuencia de incrementos selectivos de la resistencia vascular.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ a las 2-3 horas; tras administración prolongada durante 2-3 semanas, se aprecia un alargamiento de la semivida de eliminación.

Su acción se puede prolongar hasta 6 horas, ya que la semivida es bastante elevada (unas 30 horas en estudios con isótopos). La dosis por vía oral es de 100 mg cada 6 horas; por vía IV se puede administrar en infusión de 150-200 mg a lo largo de 24 horas.

2.2. *Metilxantinas*

En el capítulo anterior se ha explicado el perfil farmacológico de este grupo de fármacos. Dentro de su acción generalizada sobre el SNC se destaca en este caso su capacidad de estimular los centros bulbares y, entre ellos, el centro respiratorio. Se ha observado que la **teofilina** reduce el número de episodios de apnea en recién nacidos y contrarresta la depresión provocada por dosis moderadas de opioides. También puede reducir la fatiga muscular del diafragma en enfermos con EPOC, aunque la contribución de este efecto a la acción general de la teofilina en dichos enfermos debe ser pequeña.

En las apneas del recién nacido se emplea la dosis de 5 mg/kg/día, de forma que los niveles plasmásticos alcancen los 5-15 μg/ml.

2.3. *Acetazolamida*

Es un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica (v. cap. 47) que, al incrementar la pérdida urinaria de bicarbonato, produce acidosis. La reducción del pH puede explicar su acción estimuladora sobre la respiración; sin embargo, esta acción metabólica sistémica no explica la estimulación respiratoria que produce a los pocos minutos de su inyección. Es posible que se deba a una acción local circunscrita a los sistemas de transporte iónico en las cercanías de las neuronas respiratorias, originando una disminución local del pH con activación respiratoria.

La acetazolamida es útil en la hipoventilación que acompaña a cuadros de alcalosis hipoclorémica, por ejemplo, los producidos por diuréticos inhibidores del asa (v. cap. 47). Se emplea también para prevenir el *mal agudo de montaña,* que se caracteriza por la aparición de debilidad, sensación de falta de aire, vértigos y náuseas, y que si no se controla, puede progresar hacia el edema pulmonar y cerebral. Como profiláctica en estos casos, la acetazolamida se administra a la dosis de 500 mg cada noche, durante 5 noches consecutivas. Puede ser útil en enfermos con insuficiencia respiratoria crónica que, por haber estado sometidos a ventilación mecánica, tienen riesgo de desarrollar alcalosis por hiperventilación, lo que agravaría su hipofunción respiratoria.

3. Fármacos analépticos

Inicialmente fueron considerados fármacos restauradores de las constantes vitales circulatorias y respiratorias. En la actualidad, el concepto tiende a referirse a los fármacos capaces de estimular la función respiratoria por actuar sobre los centros nerviosos, con independencia de que puedan reactivar un estado de conciencia previamente deprimido o no.

Sin embargo, los fármacos analépticos no estimulan de forma exclusiva y selectiva el centro respiratorio, sino que su acción se generaliza a otras estructuras del SNC, por lo que pueden originar manifestaciones de diverso tipo cuyo máximo exponente es la sacudida muscular y la convulsión. La eficacia de un analéptico será tanto mayor cuanto mayor sea su selectividad por el centro respiratorio, es decir, cuanto mayor sea la relación entre la dosis convulsivante y la dosis estimulante de la respiración. No obstante, esta dosis es variable, ya que, en caso de que se trate de restaurar la función de un centro respiratorio previamente deprimido por fármacos, la dosis analéptica dependerá de la intensidad de la intoxicación depresora. Cuando la acción tóxica es intensa, la eficacia analéptica es muy escasa.

La utilización de analépticos se ha acompañado a menudo de fracasos, por insuficiencia en sus logros terapéuticos o por la instauración de manifestaciones tóxicas. Paralelamente, se han perfeccionado las técnicas de respiración artificial, respiración asistida, hemodiálisis para eliminar tóxicos, unidades de vigilancia intensiva, etc. Por ello, el recurso a los analépticos en las intoxicaciones es mínimo o nulo. Sin embargo, la insuficiencia respiratoria crónica y los síndromes apneicos antes mencionados continúan esperando un tratamiento de cómodo empleo y sin dependencia permanente de un equipo de apoyo respiratorio. Tienen interés casi exclusivamente histórico el **doxapram,** la **dimeflina,** la **nicetamida** y el **pentilenetetrazol** o cardiazol.

4. Posibles perspectivas

El descubrimiento de neuropéptidos que regulan la actividad de las neuronas respiratorias invita a utilizar su manipulación para mejorar la función de dichas neuronas. Los péptidos opioides (v. caps. 24 y 25) posiblemente moderan la actividad, mientras que otros pueden ejercer una función estimuladora. Se ha especulado que en los síndromes caracterizados por la hipofunción del centro respiratorio existiría una hiperactividad de los sistemas peptídicos depresores, que, por lo tanto, podría ser contrarrestada con sustancias antagonistas. En este sentido, se ha estudiado con detenimiento la acción respiratoria del antagonista opioide **naloxona** (v. cap. 25, VI), administrada a enfermos con EPOC para activar su respiración, a prematuros con síndrome apneico o a enfermos con hipoactividad respiratoria de otras características. No se ha podido demostrar su eficacia clínica de un modo claro y constante. En esta afirmación no se incluye, lógicamente, la excelente estimulación respiratoria que la naloxona produce en los enfermos con depresión respiratoria provocada por sobredosificación con opioides (v. cap. 25, II, 3), con excepción de la buprenorfina que responde mal a la naloxona, por lo que resulta preciso utilizar, en caso de sobredosificación, fármacos activadores directos de la función respiratoria (p. ej., doxapram).

BIBLIOGRAFÍA

Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. *Drugs* 1994; 48: 894-906.

Coote JH. Pharmacological control of altitude sickness. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 450-455.

Chaumuzeau JP. Los agentes modificadores de las secreciones bronquiales. *La Vie Medicale (ed esp)* 1982; 137: 32-42.

Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. *Codeine and its alternates for pain and cough relief.* Ginebra: WHO, 1970.

Galko BM, Rebuck AS. Therapeutic use of respiratory stimulants: an overview of newer developments. *Drugs* 1985, 30: 475-481.

García S, Adriá M, Barranco M, Agustí-Vidal A, Picado C, Marín A. Variaciones en la viscosidad del esputo en pacientes de EPOC. *Farmacoterapia* 1986; 3: 52-56.

Hallman M, Merritt TA, Bry K. The fate of exogenous surfactant in neonates with respiratory distress syndrome. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 215-232.

Howard P. Almitrine bismesylate. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 99-103.

Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. *Drugs* 1993; 46: 80-91.

Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-868.

Pavia D. Effects of pharmacologic agents on the clearance of airway secretions. *Sem Resp Med* 1984; 5: 345-353.

Phipps RJ. Production of airway secretions. *Sem Resp Med* 1984; 5: 314-318.

Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-188.

Richardson PS, Phipps RJ. The anatomy, physiology and pathology of tracheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease. *Pharmacol Ther B* 1978; 3: 441-479.

Wagner JA, Chao AC, Gardner P. Molecular strategies for therapy of cystic fibrosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 257-276.

Wiseman L, Bryson HM. Porcine-derived lung surfactant: a review of the therapeutic efficacy and clinical tolerability of a natural surfactant preparation in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1994; 48: 386-403.

Wong SC, Ward JW. Analeptics. *Pharmacol Ther B* 1977; 3: 123-165.

44

Farmacología de la motilidad del aparato digestivo

J. Flórez y *J. V. Esplugues*

I. NEUROTRANSMISIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La regulación nerviosa de la función gastrointestinal se caracteriza por un elevado grado de autonomía. Aunque recibe la influencia del sistema nervioso autónomo, presenta características muy especiales que la separan claramente de la regulación en otros órganos. Estas características son: *a)* la existencia de un sistema nervioso entérico (SNE) virtualmente independiente del control nervioso central; *b)* la existencia de gran número de neuronas intrínsecas (10^7 a 10^8); *c)* la enorme diversidad de tipos neuronales y de neurotransmisores, especialmente neuropéptidos, y *d)* la frecuencia con que una misma neurona contiene dos o más cotransmisores (v. cap. 12). De esta manera, este sistema controla la motilidad, las secreciones exocrina y endocrina, y la microcirculación del tubo digestivo, e interviene en la regulación de sus procesos inmunológicos e inflamatorios.

El SNE mantiene una clara relación y comunicación con el sistema nervioso central (SNC) a través de las neuronas aferentes y eferentes del sistema simpático y parasimpático. Así pues, existe una parte del SNC dedicado a regular y controlar la actividad del SNE, pero buena parte de la actividad ordinaria del aparato digestivo es realizada bajo el control casi exclusivo del SNE.

1. Organización funcional del sistema nervioso entérico

Las neuronas del SNE se agrupan en pequeños ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas que forman el plexo mientérico de Auerbach y el submucoso de Meissner (fig. 44-1). El plexo mientérico se extiende a todo lo largo del intestino, proporcionando inervación motora a las capas musculares longitudinal y circular, e inervación secretomotora a las células de la mucosa, pero también emite sus proyecciones a los ganglios de la submucosa, a los ganglios entéricos de la vesícula biliar y al páncreas, y a los ganglios simpáticos que se encuentran en el tracto gastrointestinal. Este plexo mientérico se encuentra también en la porción de músculo estriado del esófago donde inerva la placa motriz, valiéndose del óxido nítrico (NO) como transmisor inhibidor.

El plexo submucoso presenta su máximo desarrollo en el intestino delgado donde desempeña un papel importante en el control de la secreción. Además de inervar el epitelio glandular, las neuronas inervan la *muscularis mucosae*, las células endocrinas intestinales y los vasos de la submucosa. En la vesícula, conductos cístico y colédoco, y páncreas existe también un plexo ganglionar similar al submucoso.

En los ganglios se encuentran las células fuertemente adheridas unas a otras, los nervios y las terminaciones nerviosas aferentes, y abundantes células gliales que se asemejan a los astrocitos del SNC. Las neuronas se han clasificado de diversas maneras, pero básicamente se distinguen dos: las de tipo I, que poseen muchos procesos en forma de bastón y una única prolongación larga y fina, y las de tipo II, que son multipolares y presentan muchas y largas prolongaciones.

Se han descrito más de 20 neurotransmisores en el SNE: aminas, aminoácidos, purinas, gases (NO) y péptidos. Con frecuencia, dos o más se encuentran colocalizados en una misma neurona, pero sólo se conoce con certeza la función de unos pocos; de la misma manera, neuronas que realizan funciones distintas pueden utilizar el mismo transmisor.

Al igual que en el sistema nervioso somático periférico, se distinguen las neuronas aferentes intrínsecas, las interneuronas y las motoneuronas. Las aferentes forman el brazo sensorial de todo reflejo motor y secretor; son de tipo II y se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mioentérico. Presentan de manera característica una fase muy visible de posthiperpolarización que inhibe toda posible ulterior excitación. Todas ellas son de naturaleza colinérgica, con o sin sustancia P (SP). Las interneuronas se encuentran entre la aferente primaria y la eferente motora o secretora; sus proyecciones se dirigen arriba (proyección ascendente u oral) o abajo (proyección descendente o anal). Forman redes polisinápticas a lo largo del intestino, constituyendo la base de la propagación de las ondas peristálticas. Son diversos los neurotransmisores que pueden poseer, pero no siempre se conoce su función fisiológica. Las neuronas motoras son de tipo I, de carácter excitador o inhibidor. Las de carácter excitador proyectan localmente u oralmente al músculo circular, siendo sus principales neurotransmisores la acetilcolina y la SP. Las inhibidoras del músculo circular proyectan caudalmente y contienen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y NO. Por último, el SNE contiene neuronas que generan integradamente patrones motóricos que condicionan toda una amplia variedad de actividades motoras.

El reflejo peristáltico básico es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una primera contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal, seguida de la relajación del músculo por debajo del estímulo. El estímulo de la mucosa o la distensión mecánica de la luz intestinal hace liberar 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual dispara la actividad de neuronas aferentes intrínsecas. Por encima del sitio donde está el estímulo, estas neuronas activan a interneuronas colinérgicas, las cuales, a su vez, estimulan a neuronas motoras excitadoras que poseen acetilcolina o SP, provocando así la contracción de la capa de músculo circular que está por encima del estímulo. Simultáneamente, por debajo del sitio del estímulo las interneuronas colinérgicas descendentes activan neuronas motoras inhibidoras que contienen NO, VIP o ATP y producen relajación. El resultado de estas fuerzas es la propulsión del contenido intestinal en dirección anterógrada; conforme el bolo avanza, desencadena sucesivos reflejos.

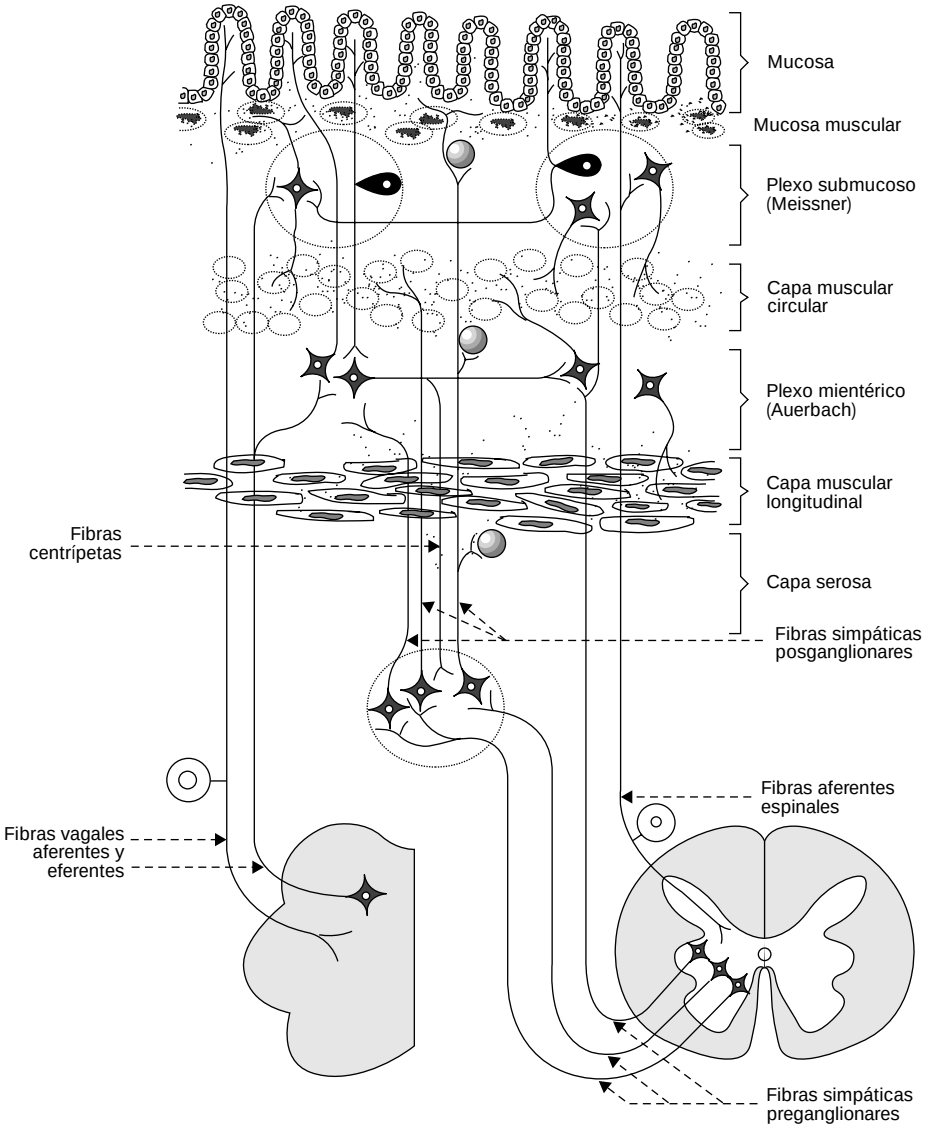


Fig. 44-1. Inervación intrínseca y extrínseca de la pared del tubo digestivo. (Según Schofield, con autorización.)

2. Relación con el sistema nervioso central

A pesar de su autonomía, el SNE está conectado con el SNC tanto en sentido aferente como eferente. Existen neuronas aferentes primarias que proyectan a lo largo de los nervios vago (parasimpático) y esplácnicos (simpático). Los somas de las fibras vagales se encuentran en el ganglio nodoso. Las terminaciones vagales que se encuentran en las capas de músculo liso responden a estímulos de distensión mecánica y tienen umbral bajo; otras son sensibles a las concentraciones intraluminales de nutrientes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga) o a una gran variedad de estímulos químicos y mecánicos. Algunos de estos estímulos actúan sobre las terminaciones sensoriales vagales valiéndose de células endocrinas de la mucosa que liberan sus neurotransmisores; es el caso, por ejemplo, de las células enterocromafines que contienen 5-HT y que, bajo la influencia de estímulos químicos, liberan la 5-HT y ésta, activando un receptor 5-HT_3 situado en las terminaciones de las aferentes primarias vagales, emitirá los estímulos que terminarán en los centros del vómito situados en el tronco cerebral.

Las neuronas aferentes primarias del esplácnico tienen sus terminaciones en la pared intestinal y sus somas celulares en los ganglios raquídeos. Estas neuronas son de carácter nociceptivo, por lo que intervienen para transmitir los estímulos dolorosos del tracto gastrointestinal. Son de naturaleza multimodal y responden a los estímulos de gran intensidad, tanto mecánicos como térmicos o químicos, con capacidad de lesionar el tejido. Muchas de estas neuronas contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otras contienen SP u otros péptidos que participan en la nocicepción visceral. Pero las neuronas aferentes primarias esplácnicas no sólo transfieren la sensación visceral sino que, en ocasiones, también actúan directamente sobre sistemas efectores gastrointestinales próximos, mediante reflejos axónicos que utilizan vías nerviosas bifurcantes, de forma que la activación de una rama sensorial aferente del reflejo, en lugar de proyectarse hacia el soma ganglionar, se bifurca hacia la colateral y progresa ahora en sentido eferente liberando neurotransmisores que ejercerán localmente su acción. Estos reflejos axónicos son responsables, por ejemplo, de la vasodilatación submucosa, secreción duodenal de bicarbonato y desgranulación de mastocitos.

Las vías eferentes parasimpáticas son fibras del vago, que controlan las funciones motora y secretora del tracto gastrointestinal alto, y las del nervio sacro que regulan las funciones del colon distal y del recto. Las neuronas preganglionares son, evidentemente, colinérgicas y la acetilcolina liberada actúa sobre receptores nicotínicos y muscarínicos. Es-

tas neuronas conectan abundantemente con las del plexo mientérico en el tracto gastrointestinal superior, colon distal y ano/recto, mientras que lo hacen sólo sobre pequeños grupos neuronales en el intestino delgado y el colon proximal. Las fibras simpáticas son posganglionares y sus somas se localizan en los ganglios prevertebrales; inervan neuronas que contienen VIP, cuya función es estimular células secretoras, terminaciones colinérgicas presinápticas, vasos sanguíneos de la submucosa y esfínteres gastrointestinales. No existen neuronas adrenérgicas en los plexos entéricos.

3. Sistemas de neurotransmisión

Aceptada la existencia de un esquema organizativo homogéneo, las redes ganglionares de los plexos difieren en cada localización segmentaria por su riqueza neuronal y sináptica y por la distribución proporcional de los diversos neuromoduladores.

La transmisión neuroquímica en los cuerpos celulares de las neuronas entéricas se realiza por mecanismos sinápticos rápidos y lentos. Los potenciales sinápticos rápidos duran menos de 50 mseg mientras que los lentos duran varios segundos. Estos sucesos sinápticos pueden ser *potenciales excitadores postsinápticos* (EPSP) rápidos y lentos, y *potenciales inhibidores postsinápticos* (IPSP) rápidos y lentos. Además existe la *inhibición presináptica*, otra forma de transmisión neuroquímica que tiene lugar en las sinapsis tanto rápidas como lentas.

3.1. Neuroaminas

La inervación colinérgica es abundante. Además de las aferencias extrínsecas vagales, el 50 % de las neuronas del plexo submucoso y el 20 % de las del mientérico contienen *acetilcolina*, a menudo en asociación con otros cotransmisores (v. cap. 12). La transmisión intraganglionar mediante EPSP rápidos es, en su mayor parte, de carácter nicotínico; a nivel efector es muscarínico. La transmisión colinérgica es modulada ampliamente, bien por influencias que llegan al soma de la neurona colinérgica, bien por aferencias que contactan presinápticamente en la terminación colinérgica, donde al parecer existen, por lo menos, dos tipos de receptores: muscarínicos y adrenérgicos (principalmente α_2).

La *5-hidroxitriptamina* se encuentra en una población de neuronas mientéricas unipolares (Dogiel de tipo 1); su largo cilindroeje proyecta aboralmente hacia otras neuronas del plexo mientérico y penetra también en el plexo submucoso. Las fibras muestran varicosidades y pueden liberar 5-HT en varios elementos ganglionares a lo largo de su recorrido, pero la mucosa de la pared entérica contiene, además, abundantes células ricas en 5-HT, que la segregan tanto a la luz intestinal como sobre células contiguas en la mucosa. Por lo tanto, la 5-HT puede ejercer múltiples acciones: estimulación de terminaciones sensitivas en la mucosa; activación de células ganglionares mientéricas donde originan, principalmente, EPSP de carácter lento, y activación de células efectoras musculares o secretoras. En los plexos conecta con neuronas colinérgicas y no colinérgicas (peptídicas). Los principales receptores 5-HT localizados a nivel entérico (v. cap. 19) son el 5-HT_3 (que corresponde a la antigua denominación M) y el 5-HT_4; están presentes en somas y terminaciones de las neuronas entéricas, tanto a nivel pre como postsináptico. Su importancia en la moderna farmacología digestiva es extraordinaria, como se describe más adelante.

La *noradrenalina* es fundamentalmente de origen extrínseco, se encuentra en fibras que proceden de neuronas de los ganglios simpáticos paravertebrales y terminan en la periferia de los plexos. Allí ejercen un control inhibidor que se localiza preferentemente a nivel presináptico mediante sinapsis axoaxónicas y se ejecuta tanto sobre sinapsis rápidas como lentas. Por lo tanto, debe actuar sobre neuronas colinérgicas y serotonérgicas. Esta acción inhibidora se realiza preferentemente mediante activación de α_2-adrenoceptores. Sin embargo, la acción adrenérgica es más compleja, dependiendo del segmento gastrointestinal que se estudie. Basándose en técnicas de aplicación exógena de diversos agonistas y antagonistas adrenérgicos, se admite que se puede producir relajación por estímulo de receptores α_2 presinápticos y β_1 postsinápticos, pero a determinadas concentraciones también se consigue contracción por estimulación de receptores α_1 y α_2 postsinápticos. La diversa densidad y localización de estos receptores a lo largo de los distintos tramos, desde el esófago hasta el colon, influye en la variabilidad de la respuesta.

La acción de la *dopamina* en el tracto gastrointestinal suscitó interés porque se pensó inicialmente que la acción procinética de algunos fármacos se debía al bloqueo de receptores dopaminérgicos; esta visión está superada. La dopamina exógena produce con frecuencia inhibición de la motilidad en diversos segmentos del tracto gastrointestinal, pero no existen neuronas dopaminérgicas en los plexos entéricos.

3.2. Neuropéptidos y otros neurotransmisores

La *sustancia P* y otros péptidos del mismo grupo de las taquicininas tienen carácter excitador. Se encuentran en células multipolares (Dogiel de los tipos 2 y 3) de los ganglios mientéricos y submucosos, con proyecciones muy cortas y circunscritas prácticamente a su propio ganglio o al más próximo. Al parecer son responsables de EPSP lentos tanto en el plexo mientérico como en el submucoso.

Los *péptidos opioides* dinorfina, met-encefalina y leu-encefalina ejercen tres acciones neuromusculares distintas en el intestino. La primera consiste en la contracción directa de células musculares gástricas e intestinales de la capa circular. *In vivo* se traduce en un aumento inicial, breve, de la presión intraluminal. Las otras dos son de carácter neurógeno y consisten en una acción inhibidora del tono general inhibidor mediado por otras neuronas peptídicas, y en una acción inhibidora sobre la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas del músculo longitudinal. Pueden ser responsables de la aparición de IPSP lentos.

El *péptido intestinal vasoactivo* y su péptido homólogo ejercen una actividad relajadora generalizada sobre el músculo liso circular del intestino. Relajan también el estómago, la vesícula biliar y todos los esfínteres. Esta acción relajadora al parecer depende de la activación de la adenililciclasa y de hecho es potenciada por inhibidores de la fosfodiesterasa.

La *colecistocinina* (CCK-8) provoca contracción muscular. En el músculo liso circular de la vesícula biliar y en el *fundus* gástrico ejerce una acción tanto directa como indirecta, por estimulación del sistema colinérgico; de hecho, su aplicación en las neuronas mientéricas produce EPSP lentos.

La *bombesina*, que sólo proyecta a la capa muscular circular, produce contracción directa e indirecta. La *somatostatina*, en cambio, ejerce su acción inhibidora sobre otras neuronas, en especial las colinérgicas. La *motilina* es un péptido sintetizado en células de carácter endocrino en la mucosa del intestino delgado alto; es liberada y ejerce acción endocrina al pasar a la sangre y actuar sobre receptores específicos, estimulando la motilidad del esófago, estómago, vesícula biliar, intestino delgado, íleon y colon.

El *óxido nítrico* se encuentra representado ampliamente en neuronas eferentes con función motora de carácter inhibidor, que participan en la relajación refleja del esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. De hecho, en la especie humana su ausencia se relaciona con diversas enfermedades: acalasia, estenosis hipertrófica del píloro y enfermedad de Hirschsprung.

II. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

Son fármacos capaces de mejorar el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora. Además, el objetivo fundamental de estos fármacos es aliviar los síntomas digestivos supuestamente debidos a las alteraciones de la actividad motora. Estos fármacos no han demostrado un beneficio selectivo para una alteración concreta de la motilidad o un síntoma determinado. Sin

embargo, son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos de la motilidad. Estas alteraciones incluyen desde la enfermedad por reflujo gastroesofágico, hasta la gastroparesia, el estreñimiento asociado al síndrome del intestino irritable, procesos de seudoobstrucción intestinal y todo el amplio espectro de las alteraciones de la motilidad digestiva.

A. BENZAMIDAS SUSTITUIDAS

Las benzamidas son fármacos derivados de la O-metoxibenzamida y la procainamida, cuya utilización en la terapéutica procinética y anticinética se inició con la aparición de la metoclopramida. La explicación de sus efectos fundamentales ha ido variando conforme se ha progresado en el conocimiento de las bases neuroquímicas de la motilidad gastrointestinal; de este modo se ha evolucionado desde la hipótesis antidopaminérgica hasta la hipótesis proserotonérgica. Pero cada benzamida posee su propia singularidad de acción, que exige su explicación diferenciada. Pueden dividirse en dos grupos: *a)* con actividad antidopaminérgica: metoclopramida y cleboprida y *b)* sin actividad antidopaminérgica: cisaprida y cinitaprida (fig. 44-2 y tabla 44-1).

1. Metoclopramida

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, así como el tono y la amplitud de las contracciones del estómago, relaja el esfínter pilórico y aumenta la peristalsis; reduce el tono muscular basal del duodeno y de ese modo facilita el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos. Estos efectos son observados tanto en condiciones normales como en situaciones de gastroparesia. La actividad procinética de la metoclopramida es antagonizada por la atropina, pero no por la vagotomía, lo que demuestra que su acción tiene lugar a la altura del propio plexo mientérico y no a un nivel superior en el SNC.

El mecanismo de acción de la metoclopramida ha sido muy debatido. Demostrada su capacidad de antagonizar los receptores D_2 en el SNC y en sistemas periféricos, y a la vista de la acción inhibidora de la dopamina sobre la motilidad gastrointestinal, se propuso que la acción procinética sería consecuencia de la actividad antidopaminérgica, pero el papel fisiológico de la dopamina en el sistema nervioso entérico es muy dudoso y no existe correlación alguna entre la intensidad de la actividad anti-D_2 y la de la actividad procinética. En cambio, la identificación de receptores 5-HT y el esclarecimiento de su papel a nivel gastrointestinal arroja nueva luz. Los receptores 5-HT_4 están situados preferentemente en terminaciones presinápticas y su activación está seguida de liberación de acetilcolina. Las benzamidas se caracterizan por comportarse como agonistas 5-HT_4, existiendo una buena relación entre actividad procinética y agonismo 5-HT_4. En este grupo encaja la acción de la metoclopramida, si bien su potencia como agonista 5-HT_4 es inferior a la de otras benzamidas como la cisaprida (tabla 44-1).

En relación con los receptores 5-HT_3, están también presentes en el plexo mientérico, especialmente en terminaciones aferentes del vago y de los plexos, de forma que su activación provoca fenómenos sensoriales de diverso carácter, incluida la sensación dolorosa, reflejos

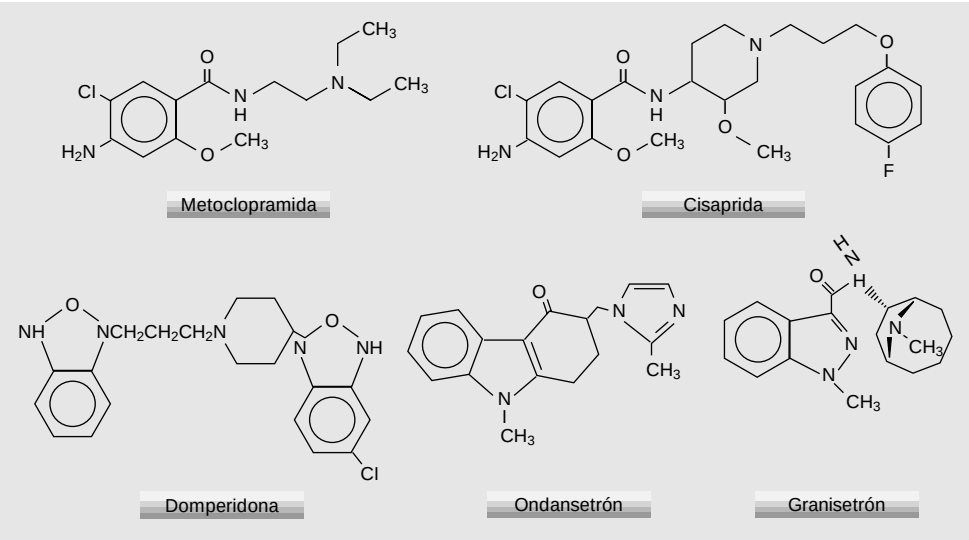


Fig. 44-2. Fármacos procinéticos y antieméticos.

Tabla 44-1. Perfil farmacológico de fármacos procinéticos y antieméticos

Antagonismo	Agonismo 5-HT_3	Antagonismo 5-HT_4	Antagonismo D_2
Metoclopramida	+ (a dosis altas)	+	+ + +
Cleboprida	+ (a dosis altas)	+ +	+ + +
Cinitaprida	–	+ + +	+
Cisaprida	+	+ + +	–
Ondansetrón	+ +	–	–
Granisetrón	+ + +	–	–
Tropisetrón	+ +	Antagonista	–

motóricos locales y respuestas reflejas complejas, incluido el vómito. La metoclopramida posee también actividad antagonista 5-HT_3 (tabla 44-1), aunque su potencia es inferior a la del ondansetrón y congéneres (v. más adelante). Si a la acción anti 5-HT_3 se suma la acción central anti-D_2, se explica la actividad antiemética de la metoclopramida, objetivable frente a vómitos de origen muy diverso (v. IV).

La acción anti-D_2 en el SNC es limitada, por ello carece de acción neuroléptica y antipsicótica (v. cap. 31), si bien es capaz de provocar aumento de la secreción de prolactina en la hipófisis, facilitar la producción de movimientos anormales por bloqueo dopaminérgico en el neostriado y restringir la activación del centro del vómito por bloqueo en la zona quimiorreceptora del centro del vómito (en el área postrema).

1.2. Características farmacocinéticas

La metoclopramida se absorbe casi por completo por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-2 horas, pero su biodisponibilidad es muy variable, del 32-98 % debido a su metabolismo presistémico. Se distribuye ampliamente con un V_D de 2,2 a 3,4 l/kg, se une a proteínas pobremente (40 %) y se metaboliza extensamente, siendo excretada por orina de forma activa en el 20 %. El aclaramiento total plasmático es de 4-7 l/kg. La semivida es de 2,5 a 5 horas (media de 4,5 horas), similar en niños y adultos, pero si existe insuficiencia renal, aumenta hasta 14 horas. Pasa a la leche materna, pero las concentraciones alcanzadas en el niño al parecer son muy pequeñas.

1.3. Reacciones adversas

Los efectos secundarios que limitan el uso de la metoclopramida se deben a sus efectos en el SNC. Estos efectos se presentan en el 10-20 % de los pacientes, su gravedad varía desde la leve ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio hasta síntomas más incapacitantes con marcada ansiedad, confusión, desorientación y alucinaciones. La acción antidopaminérgica ocasiona manifestaciones extrapiramidales. Las agudas pueden manifestarse en forma de acatisia, que aparece poco después de iniciado el tratamiento y cede al suspender la medicación, pero en niños son más frecuentes las distonías con trismo, tortículis, espasmo facial, opistótonos, crisis oculógiras, que ceden con anticolinérgicos centrales o con diazepam. El parkinsonismo es más frecuente en los ancianos sometidos a tratamientos prolongados: se ha descrito también la aparición de discinesia tardía. Puede producir hiperprolactinemia, con galactorrea, ginecomastia y amenorrea. En pacientes con feocromocitoma puede desencadenar crisis hipertensoras. Ocasionalmente puede provocar diarrea. No parece que sea teratógena.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis por vía oral en el adulto es de 10-20 mg cada 8 horas, administrada antes de las comidas. Por vía parenteral es preferible no rebasar los 10 mg en cada dosis, que puede repetirse cada 6-8 horas. En los vómitos por citotóxicos muy emetizantes, las dosis serán mayores. En los niños, la dosis máxima diaria no debe superar a los 0,5 μg/kg/día; las dosis recomendadas son las siguientes: hasta 1 año de edad, 1 mg 2 veces al día; 1-3 años, 1 mg 2-3 veces al día; 3-5 años, 2 mg 2-3 veces al día, y 5-9 años, 2,5 mg 3 veces al día.

Por su actividad procinética, la metoclopramida se emplea en trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal alto. Facilita el vaciamiento gástrico en la gastroparesia diabética cuando se emplea de forma crónica por vía oral a dosis de 30-60 mg/día (divididas en 3 tomas), así como en la paresia posvagotomía; la que acompaña al ataque agudo de migraña puede ser tratada con una dosis de 10 mg por vía IV, pues la vía oral suele ser muy poco útil y lo mismo sucede en la gastroparesia posquirúrgica. Su acción aguda es útil también cuando hay que hacer una intervención quirúrgica urgentemente y se sospecha que hay contenido gástrico, o en el parto cuando la mujer ha estado sometida a tratamiento con opioides. Por vía IV a dosis de 10 mg (de 1 a 5 mg en niños entre 2-3 y 12 años) facilita el diagnóstico radiológico al acelerar el tránsito del contraste opaco y relajar la pared duodenal.

El aumento del tono del esfínter esofágico inferior no siempre es apreciable, especialmente si hay enfermedad previa, pero la facilitación del vaciamiento gástrico puede contribuir a reducir el reflujo gastroesofágico.

Síntomas diversos inespecíficos relacionados con trastornos funcionales digestivos (dispepsias) suelen ser tratados con metoclopramida de manera convencional; sin embargo, los estudios suelen ser poco o mal controlados, sin que se tenga una opinión convencida de su eficacia. En cuanto a la utilización en náuseas y vómitos de diversa etiología, véase la sección de este capítulo.

2. Cleboprida

La cleboprida comparte muchas de las acciones de la metoclopramida, incluida la acción antidopaminérgica

central, si bien es más potente que la metoclopramida. Su semivida es de unas 5 horas. Las aplicaciones terapéuticas y las reacciones adversas son también similares. Por vía oral, la dosis es de 0,5 mg, 3-4 veces al día en adultos; en niños, 0,2 mg/kg/día para lactantes y 0,2 mg 3 veces al día en niños de 6-12 años.

3. Cisaprida

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es una piperidinilbenzamida (fig. 44-2) que se caracteriza por carecer de actividad bloqueante D_2 y ejercer una marcada acción agonista en los receptores 5-HT_4 ubicados en el plexo mientérico, tanto en el tracto gastrointestinal alto (esófago, estómago y duodeno) como bajo (intestino delgado y grueso). En consecuencia, muestra una acción procinética generalizada más potente y más prolongada que la de la metoclopramida, con la ventaja de no ejercer efectos centrales derivados del bloqueo D_2. Como su actividad anti-5-HT_3 es muy débil, carece de acción antiemética (tabla 44-1).

La cisaprida acelera el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos en pacientes con gastroparesia idiopática. Este efecto, unido al aumento de la presión en el esfínter esofágico inferior y de la peristalsis esofágica, consigue reducir el reflujo gastroesofágico. La mejoría de la motilidad antroduodenal y de su coordinación mejora algunos de los síntomas dispépticos posprandiales en pacientes con gastroparesia o con seudoobstrucción intestinal crónica. Reduce igualmente el tiempo de tránsito en el intestino delgado y grueso en pacientes con trastornos de la actividad propulsiva, incluidos los que padecen neuropatía diabética, tetraplejía y estreñimiento de diverso carácter. Al no afectar el sistema dopaminérgico central, no produce reacciones distónicas ni aumenta la liberación de prolactina.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral casi completamente, pero su biodisponibilidad es del 40-50 % debido al metabolismo presistémico y la rectal es del 20-25 %; el $t_{máx}$ es de 1-2 horas. El volumen de distribución es de 2,4 l/kg, se une a proteínas plasmáticas en el 98 % y su semivida es 7-10 horas en adultos sanos, 13 horas en ancianos y 18 horas en cirróticos. Pasa muy poco a la leche y no hay datos sobre su paso a través de la placenta. Es metabolizada en el 90 % en el hígado, fundamentalmente por el sistema P-450 (isoenzima CYP34); por consiguiente, los fármacos que inhiben esta enzima, en especial los compuestos imidazólicos y macrólidos, aumentan el nivel de cisaprida y su riesgo de toxicidad. Es excretada por la orina de forma intacta sólo en el 0,2 %. No es extraída por el proceso de hemodiálisis.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

Las reacciones adversas más frecuentes se deben al aumento de la motilidad intestinal: borborigmos, dolor abdominal, heces blandas y diarrea (4 %) que a veces obliga a suspender el tratamiento. Ocasionalmente se ha descrito cefalea y mareo. Más infrecuente, pero más preocupante, es la aparición de arritmias cardíacas graves e incluso mortales por presentación de QT prolongado o de *torsades de pointes.* Esto ocurre en casos de sobredosificación o por aumento de concentración plasmática provocada por fármacos inhibidores de su metabolismo, o en pacientes con arritmias previas o que toman antiarrítmicos (amiodarona).

El metabolismo de la cisaprida es inhibido por los fármacos imidazólicos ketoconazol, fluconazol, itraconazol y metronidazol, y por los macrólidos eritromicina y claritromicina. A su vez, la cisaprida puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina, reduciendo la coagulabilidad sanguínea. Por su capacidad de acelerar el tránsito gástrico, la cisaprida puede aumentar la velocidad de absorción de los antihistamínicos H_2, anticoagulantes orales, morfina y diazepam, reduciendo el tiempo de latencia o aumentando su acción.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza en pacientes que padecen reflujo gastroesofágico, síntomas relacionados con trastornos del vaciamiento gástrico, alteraciones de la motilidad del tubo digestivo alto y con dispepsia no ulcerosa. La dosis es de 10 mg, administrados 3 veces al día unos 30 min antes de cada comida. Si hay reflujo nocturno, puede administrarse una cuarta dosis al acostarse. Si es necesario, se pueden asociar antisecretores. Cuando el tratamiento se prolonga durante meses, a veces aparecen recaídas. Puede ser útil también en pacientes con trastornos de la motilidad del colon y con estreñimiento crónico (5-10 mg 3 veces al día o 20 mg 2 veces al día), idiopático o provocado por fármacos. En niños con reflujo gastroesofágico, la dosis es de 0,2-0,3 mg/kg, 3-4 veces al día. En casos de insuficiencia renal o hepática, se deben reducir las dosis en el 50 %.

4. Cinitaprida

La cinitaprida es una 5-nitrobenzamida que posee débil actividad anti-D_2 e intensa acción agonista 5-HT_4. En consecuencia, sus efectos procinéticos son parecidos a los de la cisaprida. Carece de actividad antagonista 5-HT_3, por lo que no es antiemética.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 50-60 %, se metaboliza en más del 90 % y su semivida es de 2-5 horas. La dosis oral en adultos es de 1 mg 3 veces al día, administrado 15 min antes de las comidas. Puede producir

ligera sedación y somnolencia, y a dosis altas puede provocar reacciones extrapiramidales.

B. FÁRMACOS ANTIDOPAMINÉRGICOS

Se incluyen en este grupo las ortopramidas metoclopramida y cleboprida, ya descritas, y la domperidona.

1. Domperidona

Es un derivado benzoimidazólico relacionado con las butirofenonas (fig. 44-2), que son fármacos neurolépticos (v. cap. 31). Su acción fundamental es el bloqueo de receptores D_2, pero, al no pasar la barrera hematoencefálica, esta acción se limita a los tejidos periféricos y a estructuras del SNC que, como el área postrema y la eminencia media, se encuentran al margen de la barrera hematoencefálica. Por este motivo destaca su actividad antiemética y su capacidad de aumentar la secreción de prolactina en la hipófisis. Carece de actividad agonista 5-HT_4, por lo que su acción procinética, aunque demostrable, es moderada e inconstante, lo cual se comprende a la vista de la pobre relación que existe entre bloqueo D_2 y actividad procinética. De hecho, la domperidona no facilita la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico, acción que al parecer depende de la actividad agonista 5-HT_4. Sus efectos en el tratamiento del reflujo gastroesofágico o de las gastroparesias son moderados.

Aunque la absorción por vía oral es buena, su biodisponibilidad es del 15-20 %, debido al intenso metabolismo presistémico. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina y lipoproteínas) en el 90-92 % y tiene una semivida de unas 8 horas. No es excretada por el riñón.

La dosis oral en adultos es de 10-20 mg cada 8 horas, tomada 15-20 min antes de las comidas. En los niños, 2,5 mg (1-3 años) o 5 mg (5-7 años) 3 veces al día. Por vía rectal, 60 mg 2-4 veces al día en adultos; en niños, 30 mg 3 veces al día (4-7 años), 2 veces al día (1-3 años) y 10 mg 3 veces al día en menores de 1 año.

Las reacciones adversas, cuando se administra por vía oral, son escasas; ocasionalmente puede aparecer sequedad de boca, sed, cefalea, nerviosismo, diarrea y picor. El aumento de prolactina puede ocasionar galactorrea en las mujeres y excepcionalmente ginecomastia. Nunca se debe administrar por vía IV porque puede originar graves disritmias y convulsiones. No suele producir síntomas distónicos ni extrapiramidales.

En cuanto a su utilización como fármaco antiemético, véase la correspondiente sección de este capítulo.

C. AGONISTAS COLINÉRGICOS

Los fármacos colinérgicos remedan los efectos de la acetilcolina, y se dividen en dos categorías: *a)* agentes de acción directa, que son análogos estructurales de la acetilcolina capaces de interactuar con sus receptores y *b)* agentes de acción indirecta. Estos últimos pueden actuar inhibiendo la colinesterasa, con lo que impiden la metabolización de la acetilcolina liberada endógenamente, o aumentando la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas. Tanto los colinomiméticos como los inhibidores de la colinesterasa producen importantes efectos sistémicos indeseables y en ocasiones deben administrarse por vía parenteral. Ello les hace poco apropiados para tratamientos crónicos de enfermos ambulatorios.

1. Betanecol

Es un éster de colina con acción directa sobre los receptores muscarínicos y, al contrario que otros análogos de la acetilcolina, con escaso o ningún efecto sobre los receptores nicotínicos (v. cap. 13). Su acción es totalmente antagonizada por la atropina y no es degradado por la colinesterasa. Sus efectos se producen fundamentalmente sobre los tractos gastrointestinal y urinario, mientras que su acción sobre el sistema cardiovascular es poco importante. En consecuencia, a nivel gastrointestinal el betanecol aumenta la peristalsis esofágica, la presión en reposo del esfínter esofágico inferior y la secreción pancreática y gastrointestinal; de hecho aumenta la secreción tanto ácida como alcalina por lo que, aunque aumente la secreción de jugo gástrico, el pH gástrico no disminuye significativamente. A la altura del tracto urinario, el betanecol contrae el detrusor vesical, reduce la capacidad de la vejiga y aumenta la peristalsis ureteral.

La absorción por vía oral es escasa, pero no existen datos directos sobre sus propiedades farmacocinéticas. Tras administración oral, su efecto aparece hacia los 30 min y alcanza el máximo entre los 60 y los 90 min.

El betanecol es útil en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico al aumentar la presión de reposo del esfínter esofágico inferior e incrementar la amplitud y velocidad de las contracciones esofágicas, dando lugar a una mejoría del aclaramiento esofágico. Además, al aumentar la salivación, mejora la capacidad tamponante del ácido. Puede ser útil también en pacientes con atonía y retención gástrica posvagotomía y en pacientes diabéticos con gastroparesia. La dosis recomendada es de 25 mg, 3-4 veces al día, administrándola con las comidas.

Sus reacciones adversas lo hacen poco útil para la práctica clínica diaria. Los más frecuentes derivan de su efecto parasimpático: sialorrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sensación de tensión en la vejiga urinaria, sofocación, bradicardia y visión borrosa por dificultad para la acomodación. El fármaco está contraindicado en el embarazo.

2. Neostigmina

Es una amina cuaternaria que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas del plexo mientérico. De esta forma, la neostigmina y otros inhibidores de la colinesterasa, como el edrofonio, aumentan la actividad motora entérica, acelerando tanto el vaciamiento gástrico como el tránsito gastrointestinal. A veces llegan a producir cólicos abdominales.

La inhibición generalizada de la acetilcolinesterasa provoca facilitación de la contracción del músculo esquelético, aumento del tono de la fibra muscular lisa en la pupila y vejiga urinaria, aumento de la secreción de las glándulas inervadas por fibras colinérgicas posganglionares (glándulas lacrimales, intestinales y bronquiales), y reducción de la frecuencia cardíaca (v. cap. 13). De ahí derivan sus principales efectos secundarios que pueden limitar el uso de la neostigmina. Los más frecuentemente citados son náuseas, vómitos, cólicos abdominales, salivación, lacrimeo, diarrea, sudoración, hipotensión y micción espontánea. Dosis muy altas llegan a producir parálisis de la musculatura esquelética.

La neostigmina se absorbe pobremente por vía oral, con una biodisponibilidad del 1-2 %; se alcanzan las concentraciones máximas entre 1 y 2 horas después de la administración, o más tarde si se ingiere con comida. La semivida plasmática es de alrededor de 1 hora. Los

efectos aparecen unos 10-30 min tras inyección subcutánea, y 30-60 min tras administración oral; duran 2-4 horas. Es hidrolizada abundantemente por esterasas, pero también es excretada por riñón en su forma original, de modo que en caso de insuficiencia renal, la semivida aumenta. No pasa a la leche ni atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica.

En el íleo paralítico postoperatorio se emplea a la dosis de 0,5 mg SC, previo sondaje rectal para facilitar la expulsión de gases. No se debe administrar si hay obstrucción intestinal o vesical, peritonitis y si la disfunción intestinal es consecuencia de un proceso inflamatorio.

D. OTROS PROCINÉTICOS

1. Agonistas de la motilina

La motilina es un péptido intestinal involucrado en la regulación de la actividad motora interdigestiva (v. I, 3.2). Sus niveles en sangre aumentan cíclicamente en relación con el inicio de la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. Como procinético, la motilina se ha utilizado de forma experimental. Existen sustancias capaces de provocar la liberación de motilina o de actuar sobre sus receptores, provocando un importante estímulo de la actividad motora intestinal.

Desde su inicial utilización como agente antimicrobiano, la *eritromicina* ha estado asociada con efectos secundarios a nivel digestivo del tipo de náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. Inicialmente, estos efectos fueron atribuidos a una actividad irritativa local y a la capacidad antibiótica para producir cambios en la flora intestinal. Sin embargo, se ha demostrado que la eritromicina tiene un efecto directo sobre la motilidad intestinal. En efecto, la eritromicina y otros macrólidos provocan la aparición precoz de la fase III del complejo motor migratorio, a dosis insuficientes para producir efecto antibiótico. Hay datos que indican que la eritromicina actúa como agonista directo de los receptores de la motilina y no como liberador de motilina, tal y como se había especulado en un principio. Este efecto es especie-específico y dosis-dependiente.

La eritromicina, administrada durante el período posprandial inmediato a dosis de 200 mg por vía IV, provoca fuertes contracciones que comienzan en el antro y progresan hasta el íleon terminal, y se acompañan de una mejor coordinación antroduodenal. Esto se traduce en la aceleración del vaciamiento gástrico. Estos efectos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de alteraciones de la motilidad antroduodenal, como la gastroparesia diabética o posquirúrgica. La eritromicina incrementa también la presión del esfínter esofágico inferior en pacientes con reflujo gastroesofágico; este efecto puede ser debido a un incremento de la actividad colinérgica. La utilización oral de la eritromicina produce taquifilaxis, lo que al parecer no ocurre con la administración por vía IV.

Con el desarrollo de nuevos macrólidos con actividad procinética y sin actividad antibiótica se ha abierto un nuevo campo para el tratamiento de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Un derivado de la eritromicina, el *EM536*, sin actividad antibacteriana, tiene una actividad de tipo motilina 2.890 veces mayor que la de la eritromicina y de magnitud similar a la propia motilina. El derivado *LY267108* además es capaz de incrementar la presión del esfínter esofágico inferior.

2. Antagonistas de la colecistocinina

La CCK, un octapéptido intestinal con funciones neurotransmisoras y hormonales, actúa como potente estimulador de la contracción vesicular y relajador del esfínter de Oddi (v. I, 3.2). La administración exógena de CCK estimula las contracciones fásicas y tónicas del píloro y suprime las ondas antrales y duodenales, produciendo enlentecimiento del vaciamiento gástrico en la especie humana. Estos hallazgos han sido utilizados como base para el estudio de la acción de antagonistas de la CCK sobre el vaciamiento gástrico. La *devazepida*, la *loxiglumida* y el *JO1754*, antagonistas específicos de la CCK, actúan sobre los receptores de la CCK del sistema nervioso entérico y de las células musculares lisas del tubo digestivo. Su efecto en el vaciado gástrico es controvertido; este hecho, junto con la predisposición a desarrollar litiasis biliar, los hacen poco útiles en la práctica clínica.

3. Antagonistas opioides

En los plexos mioentéricos existen numerosas neuronas de naturaleza opioide. La morfina aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones segmentarias ocasionales. Estas contracciones, no propulsivas, son similares a las que se producen durante la fase III del complejo motor migratorio. Esto da lugar a una inhibición del vaciamiento gástrico y un enlentecimiento del tránsito intestinal que da lugar al estreñimiento.

La *naloxona*, un antagonista opioide específico con variable afinidad por los distintos receptores opioides (v. cap. 25), mejora el estreñimiento, tanto cuando está provocado por sustancias opioides como cuando es idiopático. Aunque la naloxona es pobremente absorbida por vía oral, la respuesta motora tras administración oral es tan buena como tras administración parenteral. Esto sugiere que el efecto de la naloxona depende de su efecto local sobre los receptores opioides específicos del plexo mientérico y otras células neuronales y endocrinas de la pared intestinal. Asimismo, existen datos que indican que la naloxona puede acelerar el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia idiopática.

Se necesitan más estudios clínicos para determinar la utilidad que la naloxona y otros antagonistas específicos de los receptores opioides, como la naltrexona, pueden tener en el tratamiento del estreñimiento y otras alteraciones específicas de la motilidad intestinal.

4. Trimebutina y fedotozina

Al igual que la motilina y la eritromicina, la trimebutina es capaz de inducir complejos motores migratorios y se ha mostrado eficaz para mejorar los síntomas dispépticos relacionados con el estasis gástrico. La fedotozina, químicamente relacionada con la trimebutina, ha demostrado mayor poder estimulante de la actividad motora gastrointestinal. En animales produce un potente efecto estimulante a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, con fuertes contracciones en el antro y fases III de larga duración que se inician en el duodeno y emigran hacia el yeyuno. Estas acciones, al parecer, están mediadas por los receptores opioides κ localizados en los nervios entéricos.

5. Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos ampliamente distribuido por todo el organismo y especialmente en el tubo digestivo, donde es segregada por las células δ del sistema APUD. Su aplicación con finalidad terapéutica se ha visto dificultada por su corta semivida de 90 seg, que obliga a utilizar perfusión continua. Esto ha llevado al desarrollo de análogos de la somatostatina que, conservando su misma actividad, presenten mayor supervivencia. Así han aparecido la **octreótida,** la **somatulina** y la **vapreótida** (v. cap. 49). El efecto de estos fármacos sobre la motilidad gastrointestinal permanece oscuro. Algunos autores encuentran que la somatostatina retarda el vaciamiento gástrico. Sin embargo, recientes trabajos realizados con octreótida indican un efecto estimulante de la motilidad intestinal, tanto en personas sanas en las que es capaz de aumentar la frecuencia de los complejos motores migratorios, como en pacientes con gastroparesia idiopática o seudoobstrucción intestinal, de origen neurógeno, que es capaz de provocar los complejos migratorios sin aumentar la concentración de motilina en plasma. La octreótida puede reducir los síntomas de disfunción motora intestinal al inhibir vías aferentes que median la percepción intestinal. El papel que esta familia de fármacos puede desempeñar en el control de la enfermedad motora digestiva deberá ser determinado en los próximos años.

III. FÁRMACOS ANTICINÉTICOS

1. Antagonistas colinérgicos y espasmolíticos

Los anticolinérgicos, fármacos capaces de bloquear la acción de la acetilcolina sobre sus efectores autónomos, pueden dividirse en antagonistas nicotínicos y muscarínicos. Los antagonistas nicotínicos bloquean la neurotransmisión ganglionar tanto simpática como parasimpática, por lo que se acompañan de importantes efectos secundarios que los incapacita para la práctica médica (v. cap. 17).

La **atropina** y sus derivados, al bloquear de forma competitiva los receptores muscarínicos colinérgicos, impiden la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas exocrinas (v. cap. 14), por lo que inhiben la secreción salival y ácida gástrica. Sobre la motilidad gastrointestinal, los anticolinérgicos producen una reducción significativa del tono muscular y de la frecuencia y amplitud de las contracciones, lo que se traduce en un enlentecimiento del tránsito intestinal. El efecto espasmolítico ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de procesos que supuestamente cursan con aumento de la contractilidad muscular, como el intestino irritable.

Se emplean con frecuencia estos productos en asociación con otros (p. ej., el difenoxilato y analgésicos); provocan los efectos secundarios característicos de los anticolinérgicos que pueden hacerlos intolerables. También se utilizan otros anticolinérgicos con N cuaternario, con la pretensión de que actúen más selectivamente en los plexos ganglionares mientéricos: **bromuro de butilescopolamina** (solo o asociado), **bromuro de metilescopolamina** (asociado a clordiazepóxido), la **diciclo-verina,** el **metilbromuro de octatropina,** el **otilonio** y el **pimaverio.** La utilidad real de todos estos fármacos en el tratamiento de las alteraciones motoras digestivas (cólicos, espasmos o distonías) continúa siendo muy controvertida.

Como espasmolíticos no anticolinérgicos, de acción directa sobre fibra muscular lisa, se encuentran la **papaverina,** la **mebeverina,** la **pramiverina** y la **trimebutina.** Son fármacos que relajan la fibra muscular lisa de la pared gastrointestinal por un mecanismo directo, es decir, no mediado por receptores de transmisores actualmente conocidos. Es posible que actúen intracelularmente, interfiriendo alguno de los procesos moleculares necesarios para producir la contracción muscular. Por ello, su actividad inhibidora es amplia, sea cual fuere el estímulo desencadenante de la contracción o espasmo, y por consiguiente más intensa que la de los fármacos estrictamente anticolinérgicos.

El fármaco prototipo es la **papaverina,** cuya acción miorrelajante descrita en el capítulo 41 no se limita al tubo digestivo, sino que aparece en otros territorios: vías urinarias y vasos sanguíneos. Los principales compuestos espasmolíticos, relacionados o no estructuralmente con la papaverina, se indican en la tabla 44-2. Lo más frecuente, sin embargo, es que se encuentren en fórmulas asociadas a anticolinérgicos y analgésicos para utilización en dolores de tipo cólico, tanto digestivos como de otra localización. Los anticolinérgicos más utilizados son: **atropina, butilescopolamina, metilescopolamina** y **diciclomina** (o dicicloverina) (tabla 44-2).

Tabla 44-2. Fármacos anticolinérgicos y espasmolíticos presentes en los principales productos farmacéuticos españoles con fines espasmolíticos y antidiarreicos

Fármaco	Presente en
Anticolinérgicos	
Atropina	Abdominol (+ propifenazona)
	Atropina
	Protector (+ difenoxilato)
Butilescopolamina, bromuro	Buscapina
	Buscapina compositum (+ metamizol)
	Buscopax (+ oxazepam)
	Nolotil compositum (+ metamizol)
Dicicloverina (diciclomina)	Bentylol
	Colchimax (+ colchicina)
	Neocolán
Metilescopolamina, bromuro	Psico Blocán (+ clordiazepóxido)
Octatropina, metilbromuro	Vapín
	Vapín complex (+ metamizol)
Otilonio, bromuro	Spasmoctyl
Pimaverio, bromuro	Eldicet
Espasmolíticos	
Mebeverina	Duspatalín
Pramiverina	Monoverín
	Syntaverín (+ metamizol)
Papaverina	Analgilasa (+ cafeína, codeína, paracetamol)
	Sulmetín-papaverina (rectal: atropina, Mg, propifenazona IM: + Mg, procainamida)
Trimebutina	Polibutín
	Proctolog (+ ruscogeninas)

Los analgésicos empleados con mayor frecuencia son las pirazolonas **metamizol** o dipirona, que posee también ligera actividad espasmolítica (v. cap. 22), y la **propifenazona;** la dosis de dipirona utilizada en las asociaciones farmacéuticas varía mucho según la forma de administración; en la parenteral puede llegar hasta 2,5 g por ampolla, debiendo tenerse presente las reacciones descritas en el capítulo 22.

Las aplicaciones más frecuentes son los dolores de tipo espástico y cólico: gástrico, intestinal, biliar, renal y uterino. Dada la diversidad de asociaciones medicamentosas y la variedad de dosis de cada fármaco en cada preparado según la vía de administración, es preciso considerar cuidadosamente la dosis y el ritmo de administración. El riesgo de hipotensión será tanto mayor cuanto más elevada sea la dosis y más rápido el modo de administración.

2. Inhibidores de la discinesia esofágica

Existe un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por alteraciones primarias de la motilidad esofágica. En la *acalasia* coincide la ausencia de actividad peristáltica del cuerpo del esófago con un incremento del tono del esfínter esofágico que impide su apertura plena al paso del bolo alimenticio; en el *espasmo esofágico* difuso hay aumento en el número de contracciones no peristálticas, y en otros cuadros resumidos en el denominado «síndrome del esófago irritable». Un síntoma que puede producir preocupación es el dolor torácico, que exige un diagnóstico diferencial con los de origen cardíaco; se aprecia un incremento en la intensidad o en la duración de las contracciones esofágicas; todos estos cuadros hipercinéticos o discinéticos representan una perturbación, a veces seria, en el paso del alimento hacia el estómago. La terapéutica puede ser mecánica, quirúrgica o farmacológica, según los casos. Dentro de la terapia farmacológica, se utilizan los siguientes inhibidores:

2.1. Nitratos

El **dinitrato de isosorbida,** 5 mg por vía sublingual, reduce la presión del esfínter esofágico inferior, por lo que puede ser útil en la acalasia. La **nitroglicerina** sublingual y los **nitratos** de acción mantenida son parcialmente útiles en el espasmo esofágico difuso que no cursa con reflejo.

2.2. Antagonistas del calcio

Se utilizan el **nifedipino** y el **diltiazem.** El nifedipino sublingual reduce la presión basal del esfínter esofágico inferior y la amplitud de la onda esofágica tanto la acalasia como en otros trastornos distónicos del segmento muscular liso del esófago. Los efectos son de duración breve, por lo que el nifedipino ha de administrarse 30 min antes de las comidas, 10-30 mg. El diltiazem reduce también la peristalsis esofágica, es de acción más prolongada que el nifedipino y produce nuevos efectos secundarios, pero en conjunto parece menos eficaz.

2.3. Anticolinérgicos

Aunque la peristalsis esofágica es de origen colinérgico, el bloqueo con anticolinérgicos no ha supuesto una clara mejoría en los cuadros que cursan con hiperactividad peristáltica.

IV. FARMACOLOGÍA DEL VÓMITO

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Naturaleza y mecanismo del vómito

El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen los siguientes componentes: *a)* la actividad de los músculos respiratorios que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal; *b)* la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función motora (tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y *c)* la actividad vegetativa, que con frecuencia acompaña en forma de sudoración, salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.

El vómito surge como respuesta a estímulos de localización y naturaleza muy variadas (v. más adelante). Para coordinar esta respuesta tan compleja se precisa la actuación de un núcleo integrador: *el centro del vómito.* Éste se sitúa bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo (fig. 44-3), en posición ventral y lateral respecto al tracto solitario y próximo a otros núcleos que han de participar en algún momento de la respuesta emética: centro respiratorio, vasomotor, salivatorio, etc. Más que un centro propiamente dicho, es probable que se trate de un sistema que regule las complejas interacciones existentes entre la formación reticular parvicelular, el núcleo del tracto solitario y los núcleos somáticos y vegetativos que coordinan la respuesta emética.

En el proceso del vómito es preciso distinguir la náusea, la arcada y el vómito propiamente dicho. La *náusea* es una sensación subjetiva intensamente desagradable, a menudo acompañada de hipersalivación, sudor, palidez, cambios cardiovasculares, mareo y otros signos de alteración vegetativa. Las *arcadas* son movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción más o menos rítmica de músculos inspiratorios, tanto los intercostales externos como el diafragma, por lo general con la glotis cerrada. En consecuencia, se crea una presión negativa intratorácica que opera como bomba succionante del contenido intragástrico hacia el compartimiento esofágico; el propio *fundus* gástrico es desplazado hacia arriba, llegando a sobrepasar a veces el hiato diafragmático. El *vómito* propiamente dicho constituye la etapa expulsiva en que predomina la contracción intensa y sinérgica de los músculos abdominales, responsables del intenso aumento de la presión intraabdominal; el diafragma permanece contraído aunque es empujado hacia arriba. En consecuencia, se ejerce una intensa presión sobre el contenido gastroesofágico que provoca su expulsión al exterior.

No es imprescindible que las arcadas precedan al vómito, porque existen vómitos «en escopeta» en los que la expulsión sobreviene sin aviso previo. Igualmente, hay náuseas y arcadas que no están seguidas de vómito.

En la actividad motórica del tubo digestivo hay que destacar, por una parte, la relajación intensa de la porción fúndica del estómago, bien visible incluso en la fase de náuseas, y la profunda perturbación de la secuencia normal de potenciales de acción y contracciones de la pared, tanto en el antro gástrico como en el duodeno y el yeyuno. Esta perturbación se manifiesta en la inversión de la dirección de propagación de las ondas de despolarización y contracción, que en lugar de ir en dirección anal lo hacen en dirección oral. Diversas sustancias emetizantes provocan estos cambios que coinciden con los de la fase de arcadas y de vómito expulsivo. Así pues, parece apropiado que sea el propio centro del vómito el que provoque las modificaciones del control motórico del tubo digestivo, simultáneamente con la inducción de cambios en la musculatura voluntaria, si bien no se descarta que algunos agentes emetizantes puedan alterar directamente la actividad de los plexos mientéricos.

2. Influencias emetizantes

Estímulos muy variados desencadenan el vómito (fig. 44-3). Unos, de carácter químico o mecánico, activan terminaciones sensoriales localizadas en diversos órganos, tanto intraabdominales como extraabdominales: distensión de vísceras, infecciones e inflamaciones,

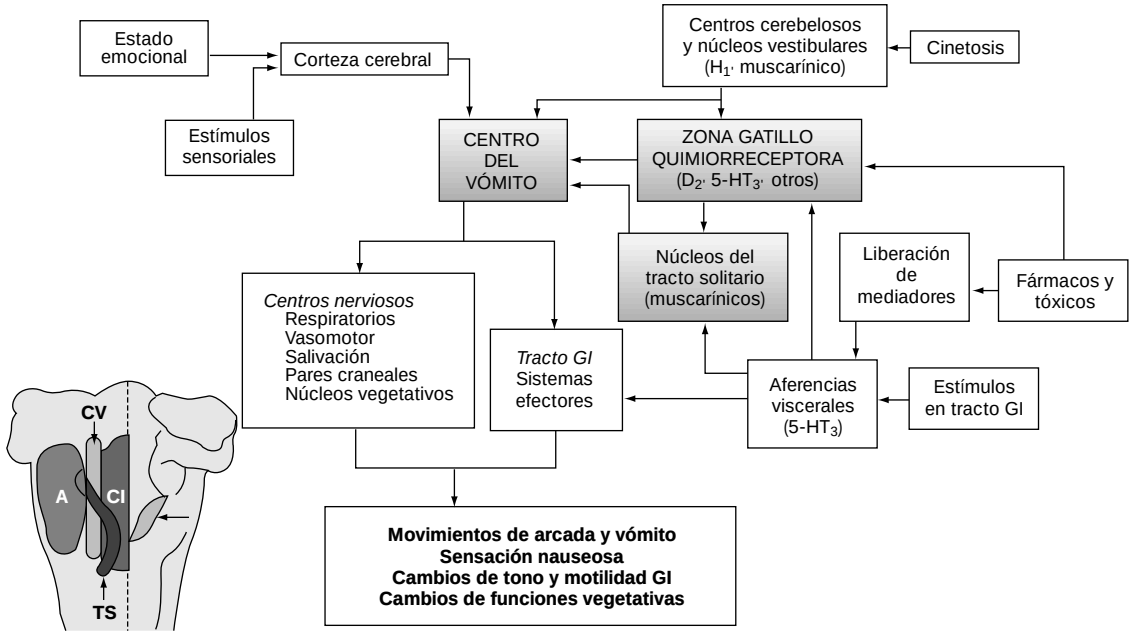


Fig. 44-3. Esquema de los mecanismos inductores del vómito y del proceso emetizante. En el recuadro, esquema del centro del vómito (CV) y sus relaciones con la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), conjunto de neuronas inspiratorias (CI), centro cuya excitación provoca movimientos de arcada (A) y tracto solitario (TS).

cuadros tóxicos o irritativos, etc. Los impulsos son conducidos por fibras aferentes parasimpáticas (vago) y simpáticas (p. ej., esplácnicos) y alcanzan en su mayoría el núcleo del tracto solitario; las neuronas de este núcleo proyectan al bulbo ventrolateral donde se encuentran los circuitos premotores y motores que son críticos para provocar la respuesta integrada del vómito, y al núcleo motor dorsal del vago. Otras fibras llegan al área postrema y de ésta al sistema del vómito, bien directamente o por las proyecciones de este área al núcleo del tracto solitario. También los estímulos dolorosos de gran intensidad pueden provocar vómito.

Dentro del SNC, diversos núcleos y áreas pueden ser estimulados e influir posteriormente sobre el centro del vómito. Los núcleos vestibulares son activados por movimientos circulares y longitudinales originando la *cinetosis* o mareo por movimiento (o del espacio). La enfermedad vestibular que cursa con *vértigos* también puede provocar vómitos por mecanismos explicados en B, 2. Son también origen de impulsos emetizantes los núcleos cerebelosos, las estructuras subcorticales, las áreas corticales relacionadas con órganos de los sentidos (olfato, gusto y visión) o las de otra naturaleza que contribuyen a condicionar los factores psicológicos del vómito. La sensibilidad varía según los individuos e, incluso, en un mismo individuo según múltiples factores (hormonales, psicológicos, etc.). Existen asimismo factores de condicionamiento en relación con experiencias pasadas que pueden facilitar la producción de náuseas y vómitos; esto se aprecia cada vez con mayor frecuencia en las tandas de medicación antineoplásica, en las que aparecen episodios de vómito horas antes de iniciarse la administración del antineoplásico.

Numerosas sustancias químicas, incluidos ciertos neurotransmisores y fármacos, producen también vómito. Esta acción emetizante puede deberse a la estimulación a diversos niveles: *a)* sobre el propio centro del vómito; *b)* por acción directa sobre terminaciones nerviosas vegetativas ubicadas mayoritariamente en la mucosa del tubo digestivo; *c)* por liberación de neurotransmisores que activan después a dichas terminaciones, y *d)* por activación de una región quimiosensible situada en el tronco cerebral que, a su vez, activa el centro del vómito. La importancia de esta última región es muy alta para explicar la actividad emetizante y antiemética de muchos fármacos, por lo que su actividad es analizada a continuación.

3. Zona gatillo quimiorreceptora del área postrema

En la porción lateral de cada *área postrema* del suelo del IV ventrículo se encuentra una zona quimiorreceptora cuya activación inducida por sustancias de naturaleza química muy diversa provoca vómito (fig. 44-3): por esta razón se le ha denominado zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) *(chemoreceptor trigger zone)*.

El área postrema carece de barrera hematoencefálica (v. cap. 4), por lo que sus estructuras nerviosas (terminaciones, neuronas y glia) son fácilmente accesibles a muchos compuestos químicos que no difundirían a través de barreras lipídicas. En las neuronas del área postrema se han identificado numerosos neurotransmisores situados en terminaciones y en somas (noradrenalina, acetilcolina, 5-HT, sustancia P, péptidos opioides). Recibe abundantes aferencias vagales y proyecta en gran parte al núcleo del tracto solitario que está subyacente a ella, concretamente al subnúcleo gelatinoso, y a los núcleos parabraquiales. Se ha afirmado que la zona quimiorreceptora es también un elemento integrante de la vía que provoca el cuadro de las cinetosis; incluso se ha propuesto la existencia de un factor endógeno que, liberado en estructuras nerviosas activadas durante el movimiento, pasaría al LCR y activaría la zona quimiorreceptora, pero no se ha identificado dicha sustancia y se ha comprobado que animales con lesión completa del área postrema continúan respondiendo con vómitos a estímulos cinetósicos.

La identificación de una parte del área postrema como estructura quimiorreceptora ligada específicamente al centro del vómito deriva de un doble hecho: *a)* la aplicación selectiva de ciertas sustancias a dicha zona provoca el vómito y *b)* la lesión de la zona suprime el vómito provocado por estímulos químicos, pero no los causados por otro tipo de estímulos.

Ocasionan vómito por estimulación de la ZGQ los activadores de receptores dopaminérgicos: apomorfina, levodopa (al convertirse en dopamina), bromocriptina y demás derivados ergóticos. Otros fármacos activadores del área postrema son los fármacos opioides, los glucósidos digitálicos, la teofilina, los salicilatos, numerosas toxinas, diversos neuropéptidos (angiotensina II, vasopresina, VIP, sustancia P, TRH, neurotensina, gastrina y péptidos opioides) y la inmensa mayoría de los fármacos antineoplásicos. Finalmente, hay sustancias como

los alcaloides del *Veratrum* que activan el centro del vómito por estimulación del ganglio nodoso.

Muchos otros fármacos pueden producir molestias digestivas, entre las que predominan los cuadros nauseosos e incluso los vómitos; se trata entonces de fenómenos locales por irritación de la mucosa digestiva. Destacan entre éstos los antiinflamatorios no esteroideos.

4. Neurotransmisores implicados en el vómito

Dada la gran variedad de núcleos y vías cuya activación provoca vómito, es lógico pensar que sean muchos los neurotransmisores implicados en esta actividad. Algunos lo son con mayor certeza porque: *a)* fármacos que activan o bloquean con selectividad determinados receptores, provocan o impiden, respectivamente, la respuesta emética; *b)* sustancias que liberan un determinado neurotransmisor, provocan vómitos, bloqueables con un antagonista de ese neurotransmisor, y *c)* un neurotransmisor aplicado directamente a áreas o vías relacionadas con el vómito, lo genera.

Los *receptores dopaminérgicos D_2* están implicados ya que numerosos fármacos dopaminérgicos que activan receptores D_2 provocan el vómito cuando se administran por vía sistémica o cuando se aplican directamente a la ZGQ; asimismo existen receptores D_2 en el área postrema cuya activación ocasiona un incremento de la actividad bioeléctrica de las neuronas en aquel área y los bloqueantes D_2 son buenos antieméticos para vómitos en los que participa la ZGQ.

Los fármacos opioides provocan con facilidad náuseas y vómitos (v. cap. 25), principalmente por activar la ZGQ ya que la lesión de esta zona anula la respuesta emética. En el área postrema existen neuronas opioides y *receptores opioides*, por lo que cabe pensar que su activación participa o contribuye a la respuesta emética. En los opioides, sin embargo, se distingue una acción proemética, a la que se crea tolerancia con relativa facilidad, y una acción antiemética claramente demostrable cuando se suprime la anterior.

Los *receptores 5-HT_3* participan en el proceso del vómito a varios niveles, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico: en el área postrema (ZGQ), núcleo del tracto solitario, corteza cerebral, terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes del vago y de otras terminaciones sensoriales (p. ej., esplácnicos) localizadas en la mucosa gastrointestinal, y en las terminaciones aferentes del vago en el bulbo. Numerosos fármacos, entre los que destacan los más emetizantes, como son los fármacos antineoplásicos (v. caps. 61 y 62) y otras sustancias químicas, como el sulfato de cobre, activan los receptores 5-HT_3: *a)* directamente, estimulándolos en las terminaciones sensoriales de la mucosa gastrointestinal y en la ZGQ y *b)* indirectamente, liberando 5-HT en las células enterocromafines del tubo digestivo o de las neuronas serotonérgicas de la mucosa que la contienen, la cual activará sus receptores.

Tanto en el área postrema como en el núcleo del tracto solitario se han identificado varias decenas de otros neurotransmisores, pero se desconocen todavía sus implicaciones reales en el proceso de la información emetizante y sus posibles consecuencias terapéuticas.

B. FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

1. Principales grupos farmacológicos

Pertenecen a los siguientes grupos:

a) Bloqueantes de receptores D_2: benzamidas **(metoclopramida** y **cleboprida),** fenotiazinas **(tietilperazina, clorpromazina, perfenazina y trifluprom azina)** y butirofenonas **(haloperidol, droperidol** y **domperidona).**

b) Bloqueantes de receptores 5-HT_3: No benzamidas **(ondansetrón, granisetrón** y **tropisetrón)** y benzamidas (a dosis altas, metoclopramida y cleboprida).

c) Otros: esteroides corticales **(metilprednisolona** y **dexametasona),** benzodiazepinas **(lorazepam)** y cannabinoides sintéticos **(nabilona y levonantrodol).**

2. Antagonistas dopaminérgicos

2.1. Metoclopramida

Sus propiedades han sido descritas anteriormente (tabla 44-1). Su actividad antiemética se debe a la acción procinética y a su capacidad de bloquear el procesamiento de estímulos emetizantes mediante el bloqueo de receptores D_2 (dosis convencionales) y receptores 5-HT_3 (dosis elevadas). Por ello, vómitos provocados por la activación de receptores 5-HT_3, como es el caso de los provocados por fármacos citotóxicos o por la radioterapia, requieren dosis muy elevadas de metoclopramida: 2 mg/kg IV cada 2 horas, o bien una dosis de carga de 3 mg/kg seguida de infusión IV hasta un total de 10 mg/kg en 24 horas. Con esta dosis es posible que aparezcan reacciones adversas en forma de sedación, diarrea y movimientos extrapiramidales. Para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad, resulta útil asociar otros antieméticos, como los corticosteroides o las benzodiazepinas.

A dosis más convencionales, la metoclopramida suele controlar los vómitos del embarazo, los postoperatorios, los relacionados con diversos procesos digestivos agudos, los que acompañan a los ataques de migraña, donde pueden ser de elección por facilitar el tránsito gástrico, y los causados por fármacos no citotóxicos (opioides, digitálicos, teofilina, etc.), siempre y cuando no sean agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, etc.) porque en este caso antagonizarían su efecto.

Tabla 44-3. Propiedades farmacocinéticas de los antieméticos

Fármaco	F (%)	V_D (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h)	Elimina	Observaciones
Antagonistas dopaminérgicos						
Metoclopramida	32-98	2,2-3,4	2,5-5	30-42	R	$t_{1/2}$ aumenta en insuficiencia renal
Domperidona	15	6	7,5		H	
Proclorperazina	? < 10	20	7	166	H	
Haloperidol	60	10-20	15-25	33-40	H	
Antagonistas 5-HT_3						
Ondansetrón	60	2,3	3	42	H	$t_{1/2}$ aumenta en pacientes con cáncer
Granisetrón	?	2-3	3-12	15-34	H	$t_{1/2}$ aumenta en pacientes con cáncer
Tropisetrón	50-65	7,9	7-8 rápidos 30-40 lentos	57 11	H	
Corticosteroides						
Dexametasona	70-80	0,75-1	3	15	H	
Metilprednisolona	90	1,5	2	29	H	
Benzodiazepinas						
Diazepam	60	2	40	1,6	H	$t_{1/2}$ aumenta en insuficiencia hepática
Lorazepam	50	1,5	20	3,5	H, R?	$t_{1/2}$ aumenta en niños
Cannabinoides						
Nabilona	80		23	2,9	H	

Tomado de Campbell y Bateman (1992).
F = Biodisponibilidad oral; V_D = volumen aparente de distribución; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación; CL = aclaramiento total; H = Hígado; R = Riñón.

2.2. Domperidona

Posee exclusivamente actividad anti-D_2 y limitada al área postrema ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por este motivo tiene la ventaja de no producir sedación ni movimientos involuntarios; además, puede administrarse a pacientes en los que no convenga bloquear los receptores D_2 centrales, bien porque están siendo sometidos a medicación dopaminérgica (p. ej., antiparkinsonianos, v. cap. 30) o porque están siendo tratados con neurolépticos y no conviene aumentar el bloqueo D_2 o en personas con mayor riesgo de desencadenar movimientos discinéticos (niños, jóvenes y ancianos).

Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea, síndrome posgastrectomía o dispepsias. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de la metoclopramida. Su farmacocinética y la dosificación convencional se exponen en las tablas 44-3 y 44-4.

2.3. Neurolépticos

La actividad antiemética de las *fenotiazinas* (v. cap. 31) se debe a su capacidad de bloquear, en grado variable, los receptores D_2, H_1 (de ahí su eficacia en los procesos que cursan con vértigo, v. más adelante) y colinérgicos muscarínicos. Su eficacia e indicaciones son similares a las de la metoclopramida en los diversos tipos de vómitos, si bien es mayor el riesgo de producir sedación y movimientos anormales del tipo de las distonías y acatisia, e hipotensión. La **proclorperazina** oral tiene baja biodisponibilidad, su semivida es de unas 7 horas. Las dosis convencionales son de 5-10 mg por vía oral cada 6-8 horas o 25 mg por vía rectal cada 12 horas. Por vía parenteral, 5-10 mg IM cada 12 horas (dosis máxima: 40 mg/día); para vómitos provocados por citotóxicos se ha llegado a administrar 100-120 mg/día, con el consiguiente riesgo. La **metopimazina** se administra a la dosis de 10-20 mg por vía parenteral, o 15-20 mg cada 8-12 horas por vía oral o rectal. La **tietilperazina** se utiliza especialmente en vómitos de origen vertiginoso y citotóxico, a la dosis de 5-

Tabla 44-4. Dosificación de fármacos antieméticos

	Parenteral (mg)	Oral o rectal (mg)
Metoclopramida	10-20[a]	5-30/6-8 h
Cleboprida	0,5-1	
Alizaprida	50-100	50-100/6 h
Domperidona	10-20	20/8 h
Metopimazina	10-20	15-20/8-12 h
Tietilperazina	5-10	10/8 h
Perfenazina	5-10	
Proclorperazina	5-10	10/4 h
Haloperidol	2,5-5	
Prometazina	25-50	25-50/8 h
Ondansetrón	Véase texto	
Granisetrón	Véase texto	

[a] En los vómitos producidos por antineoplásicos intensamente emetizantes véase el texto.

10 mg por vía parenteral y de 10 mg cada 8 horas por vía oral y rectal.

El **haloperidol** es una *butirofenona* (v. cap. 31), neuroléptico potente que bloquea receptores D_2, pero no los H_1 ni los muscarínicos. Su semivida es de 15-25 horas. A dosis elevadas (3 mg IV cada 2 por un total de 5 dosis) es tan eficaz como la metoclopramida a dosis altas en los vómitos por el citotóxico cisplatino. El **droperidol** es otra butirofenona que se emplea habitualmente en la neuroleptoanestesia (v. cap. 28) y contribuye probablemente a controlar los vómitos postoperatorios y los causados por la medicación opioide.

3. Antagonistas 5-HT_3

Fueron presentados en el capítulo 19, con una estructura indólica relacionada con la de la 5-HT (fig. 44-2). En España se utilizan el ondansetrón, el granisetrón y el tropisetrón.

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Destaca su actividad antiemética. Se comportan como bloqueantes selectivos de receptores 5-HT_3 (v. cap. 19), sin afectar para nada los D_2, ni los muscarínicos ni los histamínicos, de ahí que su eficacia antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo responsable del vómito implica a la transmisión mediada por 5-HT. Destacan los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperemesis gravídica), los vómitos postoperatorios, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos.

Dada la abundancia de receptores 5-HT_3 en el tubo digestivo y su posible participación en reflejos locales, los antagonistas pueden causar otros efectos gastrointestinales, si bien no se ha constatado su utilidad práctica de una manera constante. Pueden mejorar diversos síntomas del síndrome carcinoide (náuseas, vómitos, diarrea y episodios de calor sofocante), del síndrome de intestino irritable que cursa con diarrea, de la gastroparesia y diarrea asociada a la diabetes que resisten a otros fármacos.

También pueden mejorar el prurito generalizado, por ejemplo, el de origen colestásico (que resiste a la colestiramina, v. cap. 55) o urémico, o el provocado por opioides cuando se aplican por vía espinal. Mucho más incierto es su posible efecto en el tratamiento del abuso del alcohol, el vértigo, la psicosis o la ansiedad.

3.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad es de alrededor del 60 % (tabla 44-3); se eliminan principalmente por metabolización hepática, siendo la $t_{1/2\beta}$ del ondansetrón y el granisetrón de 3-4 horas; en el caso del tropisetrón, que es metabolizado en el hígado por el sistema enzimático P-450 2DG, se distinguen los metabolizadores rápidos, cuya semivida es de 7-8 horas, y los lentos con semivida de 30-40 horas. Además, el aclaramiento disminuye en la insuficiencia hepática. El aclaramiento renal es muy pequeño.

No parece que sea necesario ajustar la dosis en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, pero es necesario hacerlo en caso de insuficiencia hepática.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las cefaleas (hasta el 15 %), el mareo y vértigo, el estreñimiento, y la sensación de fatiga o el aturdimiento; aunque, dadas las situaciones en que se emplean, es difícil relacionar algunos de estos síntomas con los fármacos. No producen, en cambio, distonías. Ocasionalmente se ha descrito algún caso de convulsiones, alguna reacción extrapiramidal y reacciones anafilácticas.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

La utilización fundamental es en la prevención de vómitos y náuseas causados por la medicación citotóxica, dentro de la cual el cisplatino constituye el fármaco de referencia por su violenta capacidad emetizante. Tanto el ondansetrón como el tropisetrón y el granisetrón controlan eficazmente la fase aguda de la respuesta emética. Para fármacos muy emetizantes, se utilizan por vía IV el ondansetrón (8-32 mg), el granisetrón (3 mg) y el tropisetrón (5-40 mg) en dosis única administrada en forma de corta infusión, unos 15 min antes de aplicar la medicación antineoplásica. Si la actividad emetizante es más moderada, las dosis IV pueden estar en la parte más baja del intervalo; si se utiliza la vía oral, las dosis son: para el ondansetrón, 8 mg 1-2 horas antes del inicio de administración del fármaco, seguidos de 8 mg cada 12 horas; para el tropisetrón, 5 mg/día, y para el granisetrón 1 mg cada 12 horas.

La administración de los antieméticos en el mismo día en que se administra la quimioterapia antineoplásica no previene la aparición de la fase de *vómitos diferidos,* particularmente rebeldes a la terapia antiemética y cuyo mecanismo permanece oscuro todavía. Los anti 5-HT_3 se utilizan por vía oral durante 5-6 días, solos o combinados con corticosteroides; sin duda alguna, los más rebeldes son los provocados por cisplatino.

Para prevenir vómitos postoperatorios, se administra ondansetrón de forma preventiva 4 mg IV, y después de la operación 4 mg por vía oral cada 12 horas. Dosis algo mayores pueden servir para tratar las náuseas y vómitos provocadas por dosis tóxicas de fármacos (teofilina, colchicina, paracetamol y baclofeno) o en la uremia. Para el

prurito de origen colestásico se recomienda la dosis de 4-8 mg por vía oral cada 12 horas.

4. Otros antieméticos

Los **glucocorticoides** a dosis altas se emplean como coadyuvantes de los neurolépticos y las benzamidas en los vómitos provocados por antineoplásicos, aunque su acción no es conocida. También la vitamina B_6 parece que aumenta la eficacia antiemética.

Los cannabinoides Δ-9-tetrahidrocannabinol o **dronabinol, nabilona** y **levonantrodol** son eficaces en vómitos producidos por fármacos antineoplásicos, en los que muestran una eficacia superior a la de la proclorperazina, pero no mayor o incluso inferior a la de las benzamidas, si se emplean éstas con el ritmo adecuado. Su mayor inconveniente reside en las reacciones adversas, que se aprecian más en ancianos: somnolencia, hipotensión ortostática y sequedad de boca; algunos pacientes notan vértigo, dificultad para andar y desorientación. Dosis altas pueden producir ansiedad, nerviosismo, taquicardia, paranoia o alucinaciones visuales.

La dosis de dronabinol más recomendada es de 10-15 mg/m^2 cada 3 horas por vía oral; la de nabilona, 1-2 mg cada 8 horas por vía oral y la de levonantrodol, 1-1,5 mg cada 4 horas por vía oral o parenteral.

El **lorazepam,** una benzodiazepina, se ha mostrado como eficaz coadyuvante en vómitos provocados por agentes antineoplásicos, a la dosis de 3 mg.

C. FÁRMACOS ANTICINETÓSICOS Y ANTIVERTIGINOSOS

1. Concepto y clasificación

Son fármacos cuya principal eficacia se centra en su capacidad para prevenir, en mayor o menor grado, los síntomas derivados de la anormal estimulación del laberinto, sea por causa del movimiento o por otras causas patológicas. Los fármacos más útiles pertenecen a varios grupos:

a) Antihistamínicos: **difenhidramina** y su derivado **dimenhidrinato; cinarizina** y **flunarizina,** que además poseen acción vasodilatadora y antagonista del calcio; **meclizina** y **prometazina** (es una fenotiazina no neuroléptica). Algunos de estos fármacos poseen también actividad anticolinérgica.

b) Anticolinérgicos: **atropina, escopolamina** y **homatropina.**

c) De acción mixta: algunas fenotiazinas que, además de bloquear receptores dopaminérgicos, antagonizan receptores histamínicos y muscarínicos: **proclorperazina** y **tietilperazina.**

d) Adrenérgicos: **anfetamina** y **efedrina.**

e) Benzodiazepinas: **diazepam, lorazepam** y **clonazepam.**

2. Eficacia y mecanismo de acción

La eficacia es variable, dependiendo de la situación patológica individual y de la intensidad del estímulo causante de la sintomatología. En las *cinetosis* existe un marcado componente personal que vuelve al individuo particularmente sensible o resistente al estímulo creado por el movimiento. Diversas circunstancias agravan o reducen, a su vez, la aparición del cuadro. En las cinetosis de intensidad moderada o media, debidas a movimientos de vehículos habituales, suelen ser suficientes dosis moderadas de antihistamínicos, que casi siempre producen cierto grado de sedación. En las cinetosis de los viajes espaciales pueden ser necesarias dosis altas de anticolinérgicos, asociadas a fármacos adrenérgicos centrales.

En los *síndromes vertiginosos* es preciso detectar primero los factores etiológicos, ya que los fármacos son de utilidad estrictamente sintomática; se utilizan principalmente la flunarizina, la proclorperazina y la tietilperazina, aunque también puede ser útil la escopolamina, sobre todo si se consigue una acción más prolongada por el sistema transcutáneo (parche).

El mecanismo de acción de estos fármacos no está resuelto todavía, pero puede obedecer a una acción compleja sobre las vías de transmisión de los reflejos vestibulares. De los múltiples neurotransmisores que intervienen en el arco de tres neuronas entre las células ciliares vestibulares y los núcleos oculomotores, arco que pone en marcha el reflejo vestibuloocular, destacan tres sinapsis: muscarínica, monoamatérgica y glutamatérgica. El glutamato es el principal neurotransmisor de carácter excitador en las fibras del nervio vestibular. Junto a ellas, hay abundancia de sinapsis de histamina y de receptores H_1 y H_2 en las neuronas vestibulares, situados pre y postsinápticamente, pero además de estas sinapsis, se reconoce la importancia de la transmisión inhibidora GABA entre la segunda neurona vestibular y la neurona oculomotora.

Se sabe que los fármacos antimuscarínicos no bloquean la actividad de la primera sinapsis derivada de las aferencias de los canales semicirculares, por lo que el agente antimuscarínico posiblemente interfiera en la transmisión sináptica colinérgica dentro del núcleo, así como en otras aferencias colinérgicas que provienen de la formación reticular. La anfetamina quizás actúe incrementando la influencia noradrenérgica que llega a partir de algunas vías de la formación reticular y de otros núcleos superiores y que posee carácter inhibidor.

La acción antivertiginosa de la cinarizina y la flunarizina se aprecia por la depresión de la intensidad de las respuestas en diversas pruebas funcionales. Su mecanismo no es conocido. Aunque se pretendió relacionar

la acción antivértigo con una acción vasodilatadora de la microcirculación en el aparato vestibular, es más probable que se deba a modificaciones generadas por el bloqueo del canal de Ca^{2+} en las propias células sensoriales del laberinto o a la propia acción antihistamínica en la transmisión del arco vestibular. Su acción, en cualquier caso, aparece como meramente sintomática, sin modificar el curso de la enfermedad causante de la sintomatología vertiginosa. En la enfermedad de Ménière, su eficacia es variable, según la etapa y la evolución de la enfermedad. Reducen inicialmente la intensidad y la duración del vértigo del acufeno, en grado superior a como lo hace el placebo, pero sin especiales diferencias con la proclorperazina, a excepción de algunas reacciones adversas. No alteran la evolución ni afectan la sordera que acompaña a la enfermedad de Ménière y, a la larga, su eficacia disminuye. En el vértigo debido a insuficiencia vertebrobasilar pueden ocasionar alguna mejoría objetiva y subjetiva, pero los resultados no son constantes ni permanentes.

3. Dosificación

Se detalla en la tabla 44-5, tanto para el tratamiento de las cinetosis como del vértigo de la enfermedad de Ménière. Dependiendo de los casos, puede ser conveniente aumentar las dosis al acostarse para reducir la incidencia de la sedación. En el caso de la flunarizina, cuya semivida es prolongada, puede bastar una dosis única de mantenimiento (10 mg), si bien es recomendable empezar con 2 dosis de 10 mg al día para conseguir un efecto más rápido.

Tras la ingestión oral de escopolamina, el efecto dura unas 4 horas. La *escopolamina transdérmica* es una formulación que trata de alargar la duración de acción (hasta 72 horas en algunos casos) y reducir la incidencia de reacciones adversas periféricas y centrales. Lo primero se ha conseguido, pero el número de efectos secundarios es todavía abundante, aunque menor que por vía sistémica; en conjunto, el índice beneficio/riesgo probablemente ha mejorado.

Tabla 44-5. Dosificación en la cinetosis y los vértigos laberínticos

	Parenteral (mg)	Oral o rectal (mg)
Difenhidramina	25-50	25-50/4-6 h
Dimenhidrinato	25-50	50-100/4-6 h
Escopolamina	0,2-0,6	
Meclizina	—	25-50/8 h
Cinarizina	—	15-30/8 h
Flunarizina	—	10-25/12-24 h
Proclorperazina	—	5-10/8 h
Tietilperazina	—	10/8 h
Prometazina	25/12 h	25-50/24 h

D. FÁRMACOS EMETIZANTES

Son fármacos cuya acción fundamental es provocar el vómito y cuya utilización principal es la expulsión de sustancias tóxicas ingeridas de manera casual o voluntaria.

1. Apomorfina

Es un derivado de la morfina con menores propiedades analgésicas. Por ser un activador específico de receptores dopaminérgicos, estimula la zona quimiorreceptora del área postrema y provoca el vómito en pocos minutos. Produce otros efectos depresores centrales antagonizables con naloxona. La dosis habitual es de 0,15 mg/kg SC. Se produce fácilmente tolerancia a la acción emetizante.

2. Ipecacuana (jarabe)

Se obtiene de la raíz y rizoma desecados de *Cephaelis ipecacuanha* o *Cephaelis acuminata,* siendo sus principios activos los alcaloides cefaelina y emetina. Actúan tanto por irritación local como por estimulación de la zona gatillo del área postrema. A dosis altas, los alcaloides son cardiotóxicos. El jarabe debe contener 0,12-0,16 g de alcaloides totales por 100 ml. Tras la administración de una dosis, el vómito suele aparecer al cabo de unos 20 min; la administración conjunta de 200-300 ml de líquido favorece el vómito al distender la pared gástrica.

Se administra preferentemente en niños; las dosis son de 10 ml en niños menores de 12 meses, 15 ml para los de 1-12 años, y 30 ml en mayores de 12 años. La toxicidad es escasa y sólo aparece en caso de sobredosificación (arritmias cardíacas, dolor cólico, diarrea y colapso). No se debe administrar si el paciente está inconsciente, embriagado, en shock, sin reflejo deglutorio o en embarazadas.

V. FARMACOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES DIARREICOS

A. PRINCIPIOS GENERALES

Durante décadas, la terapéutica farmacológica de la diarrea ha estado dirigida primariamente a inhibir lo que se pensaba que era su elemento esencial: la hipermotilidad intestinal; pero, en la actualidad, el síndrome diarreico se considera el resultado de una alteración que concierne sobre todo a los procesos de secreción y absorción intestinales y sólo secundariamente a la motilidad refleja del intestino. En consecuencia, el objetivo prioritario del tratamiento de la diarrea es restablecer la secreción y absorción, y aliviar o tratar con dieta adecuada las conse-

cuencias hidroelectrolíticas y nutritivas que se derivan de la diarrea, sea aguda o crónica. Sólo en segundo lugar, y si la situación particular del paciente lo aconseja, se recurrirá a deprimir farmacológicamente la motilidad intestinal.

Ha sido también una conducta muy extendida aplicar un agente quimioterápico o antibiótico a toda diarrea de origen supuestamente infeccioso. Sin embargo, se sabe que determinados episodios diarreicos agudos, aun siendo de etiología infecciosa, son autolimitantes y no requieren fármacos antiinfecciosos sino una terapéutica dietética y sintomática. Como se especificará más adelante, sólo en algunos cuadros etiológicos estarán indicados los fármacos antiinfecciosos específicos.

1. Procesos de secreción y absorción, y sistemas reguladores

En términos comunes, diarrea significa un tránsito de heces demasiado frecuente o demasiado rápido, que origina defecaciones con heces poco formadas. En términos fisiopatológicos, la diarrea se debe a heces que contienen demasiada agua. Diariamente ingresan al duodeno 7-8 l de líquido desde el estómago; en el intestino delgado se absorben 6-6,5 l y en el colon, el resto, hasta que quedan 100-200 ml. El yeyuno, pues, es el segmento donde se realiza el mayor grado de absorción de agua, la cual acompaña pasivamente la absorción de solutos, principalmente electrólitos, azúcares, aminoácidos y ácidos grasos.

Pero la gravedad de un accidente diarreico se debe en gran medida a la capacidad secretora del tracto intestinal, la cual supera la de cualquier otro sistema. Todos los segmentos, desde el duodeno hasta el recto, segregan agua y electrólitos. El resultado final será la diferencia entre la cantidad segregada y la cantidad absorbida. Es evidente que en condiciones patológicas, los procesos de secreción superan con mucho a los de absorción; estos últimos pueden ser normales, pero no llegan a equilibrar el exceso de secreción, o a su vez pueden estar inhibidos como consecuencia de la acción patológica.

En el tracto intestinal, la secreción ocurre sobre todo en las células de las criptas de las vellosidades, mientras que la absorción es realizada en las células más superficiales. Ambos procesos son el resultado de las permeabilidades selectivas de los iones a la altura de las membranas luminal y basolateral de las células que recubren el intestino, de forma que el agua es transferida en razón de los gradientes osmóticos generados localmente. En las denominadas diarreas secretoras, la secreción neta se ve a menudo ampliada por la estimulación de la secreción en las células de las criptas y por la inhibición de la reabsorción del líquido segregado en las células más superficiales. Ambos procesos de absorción y secreción están influidos por mediadores muy diversos: hormonas, neurotransmisores, enterotoxinas; en la diarrea, el resultado final es un aumento neto de la secreción.

La secreción intestinal se debe a la secreción activa final de dos aniones, Cl^- y HCO_3^-. Cada uno de estos procesos tiene, a su vez, varios componentes. La secreción activa neta de Cl^- es el resultado de varios sistemas de transporte en ambos lados de la membrana (luminal y basolateral) en los que intervienen la bomba de intercambio activo Na^+/K^+, un sistema de cotransporte de Na^+, K^+ y Cl^-, canales selectivos de Cl^- y K^+ y una vía paracelular de Na^+. Los canales de Cl^- se abren bajo la influencia del AMPc y el Ca^{2+}. En la secreción de HCO_3^- intervienen procesos de intercambio Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- en el yeyuno y el íleon.

La absorción de Na^+ se produce en la membrana luminal de los enterocitos de todo el intestino, merced a la bomba de Na^+ que se encuentra en la membrana basolateral, mientras que el Cl^- es absorbido sólo en el íleon y el colon, no en el yeyuno. Esta entrada de Na^+ se encuentra asociada a un intercambio con H^+, principalmente en el yeyuno, el íleon y el colon proximal. Además, el Na^+ es cotransportado en el intestino delgado con varios nutrientes: glucosa, galactosa y aminoácidos, habiéndose clonado un transportador de azúcar y Na^+. Existe un acoplamiento entre la absorción de Cl^- y la secreción de HCO_3^-, aunque ambos iones se encuentran también asociados a otros sistemas de transporte.

El estado funcional de los canales iónicos y la activación de enzimas asociadas a sistemas de transporte dependen de los mediadores intracelulares: AMPc, GMPc, Ca^{2+}, calmodulina, diversas proteínas G y metabolitos del fosfatidilinositol. Su formación depende de la activación de receptores correspondientes a muy diversos neurotransmisores; los mediadores, a través de los mecanismos descritos en otros capítulos, influyen sobre el estado de los canales iónicos y sistemas enzimáticos asociados a mecanismos de transporte. Así, por ejemplo, sistemas dependientes de AMPc, GMPc y Ca^{2+} inhiben la reabsorción de Na^+ por interferencia en el intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado. La adenililciclasa se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos. La enterotoxina de *Escherichia coli* es capaz de activar la guanililciclasa.

La regulación de estos sistemas depende de la influencia de un gran número de hormonas circulantes y de neurotransmisores y mediadores liberados y producidos localmente en la mucosa (v. I, 3). Son antisecretoras la aldosterona, que incrementa la absorción de Na^+ en el colon aumentando su conductancia en la membrana luminal, y los glucocorticoides, que favorecen también la absorción de Na^+ y la del Cl^- asociada al N^+, y facilitan la bomba de Na^+/K^+. Son secretoras o antiabsortivas las cininas, mediante la liberación de eicosanoides cuya síntesis estimulan, la vasopresina y el factor natriurético auricular (este último activa la guanililciclasa).

La actividad diarreica de numerosos microorganismos se debe a: *a)* la secreción de toxinas de diversa naturaleza, capaces de fijarse a las células epiteliales del intestino y favorecer la producción de mediadores con capacidad secretora (AMPc, GMPc, eicosanoides, etc.); *b)* la invasión y destrucción selectiva de células absortivas; *c)* mecanismos mixtos (enteroinvasivos y toxicógenos), y *d)* inducción de respuesta inflamatoria de la mucosa con la implicación de células mesenquimatosas de la lámina propia.

En las diarreas asociadas a procesos inflamatorios y alérgicos intestinales intervienen numerosos mediadores, dependiendo del origen y la patogenia de la afección: eicosanoides diversos (prostaglandinas, leucotrienos, etc.), histamina, interleucinas, PAF, bradicinina, etc. Algunas diarreas se deben a la existencia de tumores que segregan hormonas con capacidad de estimular la secreción intestinal: el VIP (en neoplasias de islotes pancreáticos, ganglioneuromas, feocromocitomas y carcinomas bronquiales), la calcitonina (carcinoma tiroideo medular y feocromocitomas), la 5-HT, la bradicinina, la sustancia P y prostaglandinas de los carcinoides malignos.

2. Objetivos de la terapéutica antidiarreica

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmótica, secretora o motora, según cuál sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente. Desde un punto de vista terapéutico resulta útil diferenciar las diarreas en agudas y crónicas, pues aunque los mecanismos puedan ser similares, la etiología y la gravedad clínica pueden ser distintas.

En la *diarrea aguda* puede haber una causa infecciosa; en sus formas más graves, las alteraciones hidroelectrolíticas adquieren particular protagonismo que deberá ser tratado. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y a corregir las complicaciones. Reposición de líquidos y electrólitos, tratamiento antiinfeccioso cuando

esté indicado y alivio sintomático con reposo intestinal y antidiarreicos son los objetivos fundamentales de la terapéutica.

En la *diarrea crónica* existen causas muy diversas, con frecuencia de naturaleza motórica, de etiología con frecuencia mal definida. Al desconocerse la causa, es imposible el tratamiento etiológico. El objetivo consiste en administrar fármacos que corrijan los mecanismos fisiopatológicos y alivien así los síntomas. Dentro de la diarrea crónica se encuadra la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal idiopática, de la que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son sus entidades clínicas más representativas. La farmacología de esta entidad será expuesta de forma especial en el capítulo siguiente.

Como fármacos antidiarreicos propiamente dichos, y en función de sus mecanismos fundamentales, se clasifican los siguientes:

a) Modificadores del transporte electrolítico inhibidores de la síntesis de eicosanoides (ácido 5-aminosalicílico y derivados), glucocorticoides y α_2-adrenérgicos.
b) Inhibidores de la motilidad gastrointestinal: opioides y anticolinérgicos.
c) Antibacterianos específicos.
d) Inhibidores de liberación de hormonas prosecretoras: octreótida y somatostatina.
e) Adsorbentes y astringentes.

B. REHIDRATACIÓN ORAL

Es evidente que la rehidratación oral no suprime o interrumpe la diarrea, pero constituye el elemento terapéutico más importante en el tratamiento de las diarreas agudas, incluidas aquellas en que existen lesiones de la pared intestinal. Se basa en el principio de que el Na^+ es absorbido en buena parte en cotransporte con la glucosa u otras moléculas orgánicas pequeñas. El mayor grado de captación de electrólitos y agua se produce cuando la relación carbohidrato/sodio es de alrededor de 1 (1,4-2); con el fin de que la reposición sea más completa, se añaden potasio, cloro y base (bicarbonato sódico y citrato sódico). La mezcla recomendada por la OMS/UNICEF contiene, por litro, 20 g de glucosa, 3,5 g de ClNa, 1,5 g de ClK y 2,9 g de citrato trisódico (o 2,5 g de bicarbonato sódico). Como preparación casera, puede disolverse media cucharadita de sal (3,5 g) y 8 cucharaditas de azúcar (40 g) en 1 l de agua. Convendría añadir algo de K^+ y de bicarbonato.

Recientemente se han preparado soluciones isotónicas e hipotónicas que contienen polisacáridos y polipéptidos, las cuales reducen la pérdida de líquidos; de forma sencilla, pueden prepararse extractos de arroz, trigo o maíz. Estas soluciones poliméricas permiten suministrar glucosa y aminoácidos con bajo coste osmótico.

C. MODIFICADORES DEL TRANSPORTE ELECTROLÍTICO

La **sulfasalazina** (fig. 44-3), el **ácido 5-aminosalicílico** y sus derivados, y los **glucocorticoides** son fármacos de elección en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria crónica idiopática (v. cap. 45).

Los **opioides** son considerados principalmente por su acción anticinética; sin embargo, parece que son capaces de estimular directamente la absorción o de reducir la secreción de agua y electrólitos en el tracto gastrointestinal, con independencia de que, al enlentecer la propulsión, aumenten el tiempo de contacto del contenido intestinal con la superficie de la mucosa. En su efecto final, sin embargo, predomina la acción sobre la motilidad.

El **subsalicilato de bismuto** tiene una eficacia antidiarreica inferior a la de los opioides, pero es útil en el tratamiento y la prevención de la diarrea del viajero. Reduce el número de deposiciones y alivia sintomáticamente las náuseas y el dolor abdominal. Es posible que actúe el salicilato como antiinflamatorio y el bismuto como ligeramente bactericida. La dosis es de 0,5 g que se puede repetir hasta 8 veces al día. Deben vigilarse sus posibles efectos secundarios: reacciones alérgicas y hemorragias gastrointestinales del subsalicilato y neurotoxicidad del bismuto. Es preferible no utilizarlo en niños.

D. INHIBIDORES DE LA MOTILIDAD

Si se considera la diarrea un factor fisiológico protector para limpiar el intestino de los agentes patógenos, los fármacos inhibidores de la motilidad deberían estar contraindicados en el tratamiento de la diarrea. De hecho, no se deben utilizar en las diarreas autolimitantes agudas (que son la mayoría), en particular en los niños pequeños, no sólo porque impiden la limpieza de la flora patógena sino porque pueden empeorar el cuadro deshidratante y tóxico, con lo cual llegan a agravar el cuadro diarreico. Hay situaciones, sin embargo, en que su empleo juicioso puede resultar beneficioso.

1. Opioides

1.1. Mecanismo y sitio de acción

La acción inhibidora se manifiesta a todo lo largo del tubo digestivo. A nivel gastroduodenal, aumentan el tono y reducen la motilidad en la porción antral y pilórica del estómago, y aumentan el tono de la primera porción del duodeno; en consecuencia, provocan un retraso en el vaciamiento gástrico. En el intestino delgado y el colon, aumentan el tono y las contracciones *no* propulsivas y disminuyen la peristalsis propulsiva. Al dificultar el avance de la masa fecal, aumenta el tiempo de contacto con la mucosa y la reabsorción de agua, lo que endurece el con-

tenido y dificulta su avance. En las vías biliares, algunos opioides aumentan el tono y la presión y producen un espasmo del esfínter de Oddi.

La acción gastrointestinal de los opioides se ejerce a varios niveles. De manera preferente actúan sobre la propia pared digestiva, de acuerdo con los mecanismos expuestos en I, 3.2 sobre la acción de los péptidos opioides en los plexos intrínsecos, pero además actúan sobre el SNC, tanto a nivel supraspinal (p. ej., en la sustancia gris periacueductal) como a nivel espinal. La intensidad con que cada opioide actúa sobre uno u otro sitio dependerá de su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y del tipo de receptores opioides a los que active. La acción gastrointestinal es consecuencia de la activación preferente de receptores opioides μ y δ; los activadores κ, en cambio, producen escasa acción inhibidora del tránsito intestinal y no elevan la presión en las vías biliares, lo que debe tenerse en cuenta en la terapia analgésica de enfermos con enfermedad biliar. La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administran por vía oral. La acción opioide es completamente antagonizada por naloxona.

No se debe olvidar que los opioides también al parecer facilitan la absorción de agua y electrólitos en el intestino, impiden la liberación de prostaglandinas e inhiben la secreción provocada por toxina colérica; todos estos hechos pueden contribuir a su acción antidiarreica.

1.2. Principales opioides antidiarreicos

a) **Codeína.** Aunque su aplicación más frecuente es como antitusígeno (v. cap. 43) y como analgésico menor (v. cap. 25), tiene una potente acción antidiarreica que es utilizable en la clínica. Su presencia explica el estreñimiento producido por muchos preparados anticatarrales y analgésicos. La dosis puede llegar hasta 60 mg, 3 veces al día. No se debe administrar en casos de diverticulosis o de síndrome de colon irritable por su tendencia a aumentar la presión intraluminal y las contracciones musculares. Como efectos secundarios pueden aparecer náuseas, mareos y otros síntomas centrales. Debe usarse con precaución en los niños.

b) **Loperamida.** Es un derivado estructural de la petidina (fig. 44-4), que atraviesa mal la barrera hematoencefálica; por ello es capaz de actuar intensamente a nivel gastrointestinal sin producir efectos en el SNC. En niños

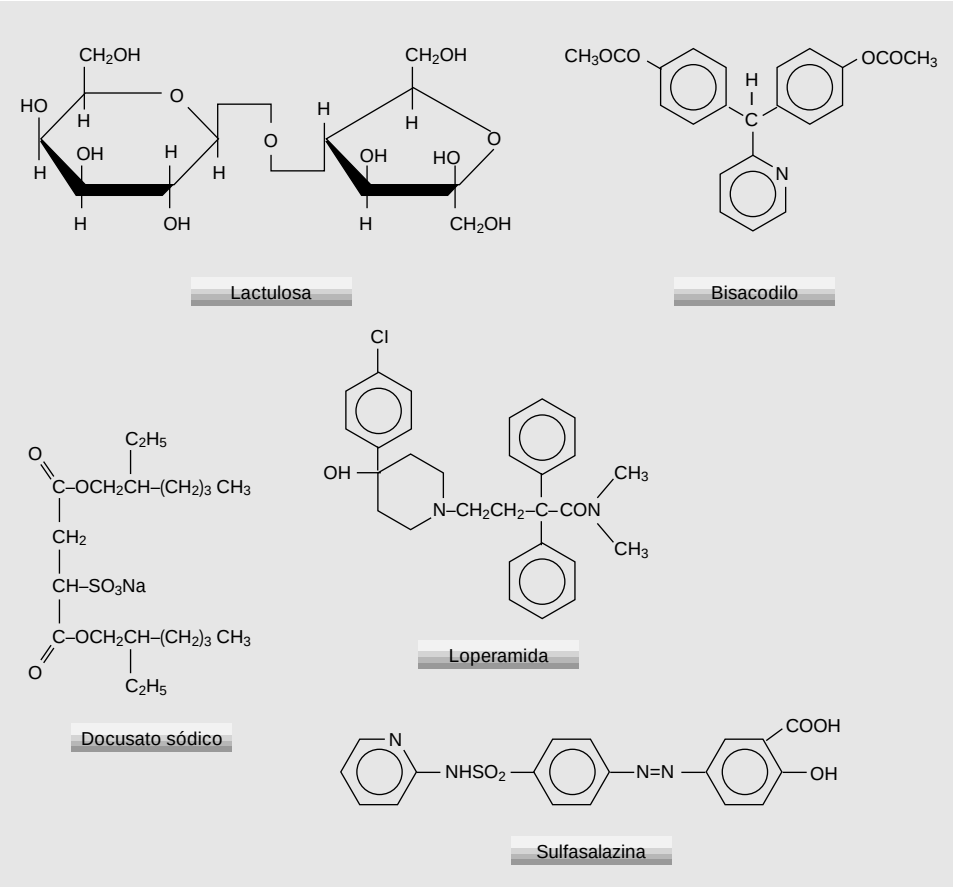


Fig. 44-4. Fármacos laxantes y antidiarreicos.

pequeños, sin embargo, dosis terapéuticas pueden provocar efectos centrales, siendo preferible no utilizarla.

Junto a la acción antipropulsora muestra un efecto *antisecretor* muy intenso, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a la toxina colérica. Alguno de estos efectos no es antagonizable por naloxona, por lo que puede deberse a acciones extraopiáceas; en este sentido, se ha destacado su relación estructural con el verapamilo, fármaco que con frecuencia ocasiona también estreñimiento. Incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea. La loperamida se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 horas, y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su semivida es de 7-15 horas, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación urinaria es escasa.

En la diarrea aguda, la dosis inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg cada vez que ha habido defecación hasta un máximo de 16 mg/día. En la crónica, la dosis es de 2 mg, 3 veces al día; puede aumentarse hasta reducir la frecuencia a 1-2 defecaciones diarias. En los niños mayores de 8 años, la dosis es la mitad de la del adulto; en los menores de 8 años, 0,08 mg/kg/día. En niños muy pequeños no se debe usar.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal de origen difuso y estreñimiento marcado. En adultos, sus efectos centrales son mínimos, pero en niños pequeños ha provocado frecuentes cuadros de intoxicación central con reacciones distónicas, desorientación, estereotipias, etc.

c) **Difenoxilato.** Es otro opioide derivado de la mepetidina, que a dosis bajas (2,5-5 mg) sólo presenta acción periférica antidiarreica, mientras que a dosis altas (40-60 mg) produce efectos centrales (euforia, dependencia física, etc.). Se administra en asociación con la atropina (tabla 44-2). La dosis inicial es de 10 mg, seguida de 5 mg cada 6 horas. Como efectos secundarios pueden aparecer signos atropínicos (en particular en niños) y de depresión central.

d) **Tintura de opio.** Su acción se debe a la débil dosis de morfina que posee, incapaz de producir analgesia.

1.3. Indicaciones principales

Los opioides constituyen una forma de tratamiento exclusivamente sintomático de la diarrea; son, por lo tanto, meros coadyuvantes que no deben suplantar al tratamiento de fondo de la enfermedad causal: infecciosa, inflamatoria, neoplásica, malabsortiva, etc. Como ya se ha explicado, en los casos de diarrea aguda de origen tóxico-infeccioso el tratamiento debe ir dirigido preferentemente a reponer las pérdidas hidroelectrolíticas. En principio, los opioides no están indicados porque, al inhibir la peristalsis, favorecen la persistencia del agente patógeno y prolongan la situación de portador. Sólo en casos extremos, si las circunstancias personales lo aconsejan, está indicado su uso moderado.

1.4. Contraindicaciones

En la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, su uso ha de quedar restringido a la fase de diarrea crónica. Están contraindicados en las exacerbaciones agudas de estas afecciones, porque pueden precipitar la instauración de un íleo y una dilatación aguda intestinal provocando una crisis tóxica.

2. Fármacos anticolinérgicos

Unos son de carácter exclusivamente antimuscarínico (en general, aminas terciarias) y otros ejercen también cierto bloqueo nicotínico ganglionar (compuestos cuaternarios). En la tabla 14-2 se expone una lista de estos fármacos. Inhiben la actividad motora de estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, reduciendo tanto el tono como la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas. Su acción inhibidora se observa sobre la actividad basal dependiente de la inervación colinérgica extrínseca e intrínseca del tubo digestivo o sobre la hiperactividad provocada por factores que actúen a través de dichas inervaciones. No inhiben, en cambio, la hipermotilidad provocada por factores estimulantes que no utilicen la inervación colinérgica o los receptores colinérgicos, como es el caso de la hipermotilidad por toxinas y mediadores celulares; de ahí que su acción en determinadas diarreas sea muy limitada. Las reacciones adversas son las características de los fármacos anticolinérgicos (v. cap. 14).

Se pueden emplear solos, pero es más frecuente su asociación con espasmolíticos miótropos, analgésicos menores (dipirona, propifenazona, etc.) y ansiolíticos (tabla 44-2).

3. Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: octreótida

Es un análogo de la somatostatina (v. cap. 49) que inhibe poderosamente la liberación de la GH y la TSH hipofisarias, así como la de péptidos del sistema endocrino gastroenteropancreático. A diferencia de la somatostatina, puede administrarse por vía parenteral, su acción se prolonga durante varias horas y no provoca hipersecreción de rebote.

Controla muchos de los síntomas hipersecretores que ocurren en el síndrome carcinoide, en tumores con VIP, glucagonomas e insulinomas, gastrinomas y en fístulas gastrointestinales y pancreáticas que cursan con diarrea de carácter secretor. La dosis comienza con 50 μg, 2 veces al día entre comidas, que se aumenta paulatinamente hasta alcanzar los 100-450 μg/día repartidos en 2-3 dosis; a veces se alcanzan los 1.500 μg/día.

Puede producir dolor en el sitio de inyección, calambres abdominales, náuseas, flatulencia, diarrea y esteatorrea; estos síntomas ceden con el tiempo; en cuanto a los de carácter gastrointestinal, pueden mejorar si se evita su administración con las comidas. Puesto que suprime la secreción de insulina y glucagón, puede aparecer hiperglucemia o hipoglucemia, según los casos.

4. Otros fármacos

La **lidamidina** presenta una triple acción: ejerce un efecto antisecretor por activación de α_2-adrenoceptores, un efecto espasmolítico directo sobre el músculo liso intestinal y favorece la absorción de sodio y cloro.

La dosis es de 30 mg/día. Pese al inicial optimismo, no se aprecian claras ventajas en su uso clínico.

La **berberina** es un alcaloide obtenido de la planta *Berberis anistata,* de estructura benziltetrahidroxiquinolona. Inhibe las diarreas secretoras inducidas por la toxina colérica y las toxinas de *E. coli.* Clínicamente se emplea a la dosis de 400 mg, mostrando mayor eficacia en las diarreas por *E. coli* que en las del cólera.

La **clorpromazina** y otras fenotiazinas reducen la pérdida de líquidos provocada por las enterotoxinas, quizá por interferir en los meca-

nismos Ca^{2+}/calmodulina-dependientes, pero las dosis han de ser altas, por lo que aparecen complicaciones. Puede utilizarse en las copiosas diarreas provocadas por *Vibrio cholerae.*

E. AGENTES ANTIINFECCIOSOS

El tratamiento de las diarreas bacterianas con agentes antiinfecciosos debe quedar limitado exclusivamente a las situaciones clínicas graves en las que se sospeche la existencia de una infección sistémica. En la tabla 44-6 se indican los antibióticos de elección y la dosificación recomendada para cada situación; el tratamiento se debe prolongar 5-7 días. En las diarreas por *Clostridium difficile* (colitis seudomembranosa) que son consecuencia de la antibioterapia previa, suele bastar la suspensión de los antibióticos, pero en situaciones graves se emplea la vancomicina.

En los portadores asintomáticos de *Salmonella* se debe prolongar la administración de amoxicilina 2-3 meses y efectuar controles bacteriológicos periódicos.

Tabla 44-6. Utilización de agentes antiinfecciosos en las diarreas bacterianas

A. Antibióticos de elección

Germen	Antibiótico
1. *Escherichia coli*[a]	Cotrimoxazol
«Diarrea de los viajeros»	Furazolidona
2. *Shigella*	Cotrimoxazol
	Ampicilina
3. *Salmonella*	Ampicilina
(gastroenteritis)	Cotrimoxazol
	Cloranfenicol
En portadores asintomáticos	Amoxicilina
4. *Campylobacter*	Eritromicina
	Tetraciclina
5. *Yersinia*	Tetraciclina
	Cotrimoxazol
6. *Vibrio cholerae*	Tetraciclina
	Cotrimoxazol
7. *Staphylococcus aureus*	Vancomicina
8. *Clostridium difficile*	Vancomicina

B. Dosificación de los antibióticos

	Niños (mg/kg/día)	Adultos (mg/kg/día)	Dosis total dividida en
Amoxicilina	30-50	30-50	3 tomas
Ampicilina	50-100	50-100	4 tomas
Cloranfenicol	15-30	15-30	4 tomas
Cotrimoxazol	5-25	5-25	2 tomas
Eritromicina	30-50	20-30	4 tomas
Furazolidona	5	5	3 tomas
Tetraciclina	—	150-300	4 tomas
Vancomicina	0,5-1 g/día	0,5-1 g/día	4 tomas

[a] Aunque *E. coli* es el germen que se encuentra en más del 35 % de los casos, también pueden ser responsables *Shigella, Salmonella, Campylobacter* y otros.

F. AGENTES ADSORBENTES

Los *adsorbentes* son sustancias con una pretendida capacidad de adsorber sustancias tóxicas e impedir que actúen sobre la mucosa. Entre ellas se encuentran el **caolín** (silicato de aluminio hidratado), el **yeso,** la **pectina,** pero su eficacia es nula. El **carbón activado** se utiliza principalmente para evitar la absorción de productos tóxicos, incluidos algunos fármacos; se debe instilar en el estómago, 5-10 g en 100 ml de agua, o administrar hasta un máximo de 50 g por vía oral.

Las **resinas de intercambio iónico** del tipo de la colestiramina sirven para fijar sales biliares y evitar su acción irritante en el colon; por ejemplo, en el síndrome posvagotomía o tras la resección del íleon. Sus propiedades se explican en el capítulo 55.

Los *adsorbentes de agua* son sustancias que actúan en la diarrea reteniendo el agua; son los laxantes que forman masa (v. VI, 2) y que se utilizan en el síndrome del *colon irritable,* en el que puede alternar la diarrea con el estreñimiento. Se emplean también para controlar la consistencia de las heces en pacientes con ileostomía.

VI. FARMACOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO

1. Objetivos fundamentales

El término estreñimiento puede ser difícil de definir o de cuantificar, ya que depende en buena parte de los hábitos dietético y cultural de una persona. Suele aceptarse como estreñimiento la situación en que hay menos de 3-5 defecaciones por semana con una dieta rica en residuos, siendo el peso de la defecación inferior a 35 g por término medio. La terapéutica del estreñimiento debe dirigirse a regular y facilitar la defecación. Su objetivo inmediato debe ser determinar la causa originaria, si la hay.

El tratamiento farmacológico es sólo un complemento que actúa, por lo general, de manera sintomática. Los fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento se denominan laxantes o catárticos; al estimular la peristalsis de grandes segmentos del intestino delgado y/o grueso, favorecen la defecación. La diferencia entre laxante y catártico es simplemente de grado. Pero cuando en el estreñimiento existe un fondo hipertónico, como ocurre, por ejemplo, en el colon irritable, puede ser necesario conjuntar la acción suavemente laxante con los fármacos antiespásticos o relajantes, que se estudian en II, D.

En razón de su mecanismo de acción, los compuestos laxantes se pueden clasificar en:

a) Sustancias incrementadoras de la masa intestinal.
b) Agentes suavizantes o lubrificantes del contenido fecal.

c) Agentes osmóticos.
d) Sustancias estimulantes de la mucosa intestinal.
e) Fármacos que contrarrestan la acción de otros fármacos responsables de un estreñimiento yatrógeno.

2. Formadores de masa

Son sustancias que incrementan, en razón de su propia masa, el volumen del contenido intestinal, lo que estimula la actividad motora. Muchas de ellas son compuestos hidrófilos que actúan absorbiendo agua; al hincharse, incrementan su masa y estimulan los reflejos fecales. Las principales sustancias son: el salvado, los productos ricos en **celulosa,** la **metilcelulosa,** cutículas y el mucílago de *Plantago ovata* (ispagula) y preparados de *Psyllium.*

Se administran por vía oral, pero no actúan de modo inmediato; pueden hacerlo a las 12-24 horas, si bien su efecto completo se observa después de varios días. Para actuar de manera suave, se emplean para conseguir la normalización del hábito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico; son especialmente útiles en pacientes con estreñimiento simple (p. ej., sin que exista enfermedad asociada del colon) o con estreñimiento asociado a enfermedad diverticular, al síndrome del colon irritable o al embarazo y en pacientes que necesitan que sus heces sean blandas para evitar esfuerzos. Están también indicadas en algunas formas de diarrea (v. V, F).

Como inconvenientes pueden producir obstrucción intestinal en caso de que existan enfermedades intestinales (adherencias, estenosis, ulceraciones, esclerodermia y neuropatía autónoma). A veces producen flatulencia.

3. Suavizantes o lubrificantes

Son aceites vegetales y minerales que lubrifican y ablandan la masa fecal, favoreciendo su humidificación y cambio de consistencia. Las principales sustancias son: **glicerol,** que se da en forma de supositorio y actúa como lubrificante; **dioctilsulfosuccinato** o **docusato sódico** (figura 44-4), agente tensioactivo aniónico que sirve para humedecer y emulsionar las heces, cuya latencia es de 24-48 horas. Se administra a la dosis de 30-l00 mg, pero como inhibe la secreción de bilis y puede lesionar la mucosa gástrica produciendo náuseas, anorexia y vómitos, es mejor administrarlo por vía rectal. El **aceite de parafina,** que se empleó mucho en el pasado, pero es mejor no hacerlo para evitar sus complicaciones: malabsorción de vitaminas liposolubles A, D y K, neumonía lípida por aspiración e incontinencia con salida del aceite por el ano.

Estas sustancias se emplean en casos en que estarían indicados los formadores de masa si no fuera por la enfermedad intestinal asociada, antes señalada y también en pacientes con fisura anal o con hemorroides, en los que el miedo al dolor de la defecación les provoca estreñimiento.

4. Laxantes osmóticos

Son compuestos que se absorben pobremente en el intestino y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal. El aumento del volumen facilita la estimulación intestinal y el alto contenido en agua favorece su avance y rápida eliminación.

4.1. Sales de magnesio y de sodio

Fosfatos, citratos, carbonatos, sulfatos, hidróxidos; algunas de estas sales son efervescentes. Por vía oral actúan en el intestino delgado; su acción es rápida e intensa a todo lo largo del intestino, provocando una rápida peristalsis; por ello suelen reservarse algunos de estos productos para uso exclusivamente rectal.

4.2. Derivados de azúcares

La **lactulosa,** disacárido de galactosa y fructosa (figura 44-4), el **lactitiol,** disacárido de galactosa y sorbitol, y el **sorbitol,** polialcohol de sorbosa, son productos que no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon donde son metabolizados por las bacterias, originando los ácidos grasos de cadena corta, CO_2 e hidrógeno. La acumulación de estos metabolitos produce una reducción del pH que estimula la pared intestinal y la existencia de ácidos incrementa el poder osmótico, actuando como laxantes osmóticos.

En contraste con los purgantes salinos, tardan varios días en actuar. La dosis laxante por vía oral de lactulosa es de 10-20 g/día (15-30 ml), y del lactitiol 35 g en 250 ml de agua. Pasados 2-3 días, se puede reducir la dosis. La lactulosa también puede ser utilizada en forma de enemas para pacientes con impactación fecal o encefalopatía hepática. Pueden producir flatulencia, dolor cólico, molestias abdominales y, además elevadas, náuseas, vómitos y diarrea.

5. Estimulantes por contacto

Reciben esta denominación por creer que su acción laxante se debía a la irritación directa de la mucosa o a la estimulación de plexos nerviosos. Actúan fundamentalmente por inhibición de la absorción de electrólitos y agua desde la luz intestinal; de esta manera, aumentan el contenido de líquido intestinal y estimulan intensamente la peristalsis.

a) Derivados antraquinónicos: **ruibarbo, sen, cáscara sagrada, dantrona;** actúan en el colon y tardan 6-8 horas en ejercer su efecto.
b) Derivados del difenilmetano: los más conocidos son el bisacodilo, el picosulfato sódico y la fenolftaleína

(fig. 44-4). El **bisacodilo** por vía oral se absorbe en escasa cantidad que se elimina por orina y bilis, pero la mayor parte actúa localmente en el intestino grueso provocando acumulación de agua; a la dosis oral de 5-10 mg tarda unas 10-12 horas en actuar. Por vía rectal muestra actividad en 1 hora. El **picosulfato sódico,** un derivado del bisacodilo, es hidrolizado en el colon por hidrolasas bacterianas. Por vía oral (5-15 mg) tarda 10-14 horas en actuar. La **fenolftaleína** se encuentra incorporada a muchos preparados farmacéuticos que contienen otros varios productos. Se absorbe en el 15 % y entra en la circulación enterohepática, por lo que su acción se puede prolongar varios días. Además de su actividad purgante, provoca algunas reacciones alérgicas de localización dérmica; en ocasiones provoca albuminuria y hemoglobinuria.

c) Aceite de ricino (ácido ricinoleico): actúa en el intestino delgado con una latencia de 1-3 horas.

Son los más activos de todos los grupos, siendo su efecto proporcional a la dosis; la sensibilidad individual es muy variable, pudiendo producir fuertes molestias de carácter cólico y otras alteraciones (v. 7).

Se utilizan cuando es necesaria una evacuación intestinal rápida: preparación quirúrgica o exploratoria y fases iniciales después del tratamiento del impacto fecal producido por un estreñimiento crónico intenso.

6. Otros fármacos

Cuando el estreñimiento está producido por la administración de fármacos con actividad anticolinérgica o existe un íleo paralítico (p. ej., postoperatorio), puede ser necesaria la administración de fármacos colinérgicos, como los **inhibidores de la colinesterasa** (v. II, c); la **neostigmina** puede ser útil a la dosis de 1-2 mg. Si se debe a una acción intensa de opioides, el antagonista **naloxona** puede corregir el estreñimiento de forma inmediata, pero en estos casos es mejor prevenir el estreñimiento mediante la administración reglada de laxantes suaves.

7. Reacciones adversas generales de los laxantes

La principal es la formación de un hábito que conduce al abuso. Ciertas personas desarrollan manía por la acción laxante y crean una injustificada preocupación por la evacuación diaria. Para ello recurren a la ingestión indiscriminada de laxantes que termina por constituir un hábito. El desarrollo de este hábito se ve favorecido por la atonía del colon que sobreviene después de haber sido estimulado por el catártico, lo que obliga a utilizar nuevamente el laxante para conseguir la evacuación.

Otros peligros son las molestias gastrointestinales, en forma de colitis espásticas, y las alteraciones hidroelectrolíticas, como pérdida de potasio, depleción sódica, deshidratación, aldosteronismo secundario y cuadros de malabsorción.

8. Principales indicaciones y formas de utilización

Los laxantes están indicados en las siguientes situaciones:

a) En enfermos encamados o que hacen poco ejercicio.

b) En enfermos que deben evitar la realización de fuertes esfuerzos defecatorios (coronarios y cerebrovasculares), o en los que la defecación aumenta un dolor que, con frecuencia, se convierte en causante del estreñimiento (síndromes radiculares, fisuras anales, etc.) o en enfermos con hemorroides.

c) Como preparación de intervenciones quirúrgicas y de exploraciones digestivas, que requieren que el tubo digestivo esté limpio de contenido.

d) En enfermos ancianos o con alteraciones mentales, que descuidan su hábito defecatorio y pueden desarrollar impactos fecales de muy difícil eliminación.

e) En enfermos sometidos a tratamientos con fármacos reductores de la peristalsis o incrementadores del tono: opioides utilizados en el dolor crónico, anticolinérgicos pertenecientes a familias farmacológicas diversas (antihistamínicos, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos).

Cuando el estreñimiento es de origen *alto,* es decir, que predominan causas del tracto gastrointestinal superior relacionadas con una pobre ingesta, por causas orgánicas o funcionales, debe recurrirse a modificar el hábito alimentario, con alimentos ricos en fibra y en contenido líquido. En ocasiones, esto puede ser difícil porque existen restricciones orgánicas que impiden una correcta alimentación.

En las formas que cursan con *hipertonía* de la pared intestinal, especialmente del intestino grueso (p. ej., colon irritable), tiene particular indicación la dieta rica en fibra: pan integral, frutas (peras, uvas pasas, ciruelas, higos, manzanas, moras, etc.), verduras (ensaladas, berza, repollo, borraja, acelga, etc.); la adición de salvado a alimentos como leche, yogurt, ensaladas de verduras o frutas, etc., es una medida muy útil, empezando con 6-10 cucharaditas al día y aumentando gradualmente. No es infrecuente la necesidad de añadir un anticolinérgico o espasmolítico. Si estas medidas no bastan, será preciso ablandar las heces recurriendo, por ejemplo, a la lactulosa.

En el estreñimiento *hipotónico,* las causas son numerosas, a menudo debidas a otras enfermedades: trastornos neuromusculares primarios y secundarios, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, diabetes, hipotiroidismo, amiloidosis, etc. También se aprecia en el embarazo. Es importante asegurar inicialmente la ingestión de alimentos adecuados; si no basta, será preciso recurrir a la lactulosa y, por último, a otros agentes osmóti-

cos o a estimuladores del tipo de bisacodilo o picosulfato sódico.

BIBLIOGRAFÍA

Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, Bierman RH. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 488-500.

Bradshaw J, Harvey RF. Antidiarrhoeal agents: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1982; 24: 440-451.

Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 631-651.

Bunce K, Tyers M, Beranek P. Clinical evaluation of 5-HT_3 receptor antagonists as antiemetics. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 46-48.

Cinime. Uso del jarabe de ipecacuana en el tratamiento de la intoxicación oral aguda. *Inf Ter Segur Soc* 1983; 7: 14-16.

Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo*. Pamplona: EUNSA, 1996.

Farrugia G, Camilleri M, Whitehead WE. Therapeutic strategies for motility disorders. Medications, nutrition, biofeedback, and hypnotherapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 225-246.

Fernandez AG. Clebopride: Mechanism of action and potential in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Front Gastrointest Res* 1992; 20: 30-44.

Field M, Rao MC, Chanz EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 879-883.

Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf* 1994; 10: 47-65.

Goyal RJ, Hirano Y. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106-1115.

Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1790-1796.

Hebbard GS, Sun WM, Bochner F, Horowitz M. Pharmacokinetic considerations in gastrointestinal motor disorders. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 41-66.

Longo WE, Vernava AM. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 696-708.

Makhlouf GM. Enteric neuropeptides: role in neuromuscular activity of the gut. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 214-218.

Malagelada JR, Azpíroz F, Mearín F. Gastrointestinal motor function in health and in disease. En: Sleisinger MW, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*. Filadelfia: Saunders, 1993.

Manara L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Anu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 249-273.

Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 301-320.

Quigley EM. Gastric and small intestine motility in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 113-145.

Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc J-L. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. *Drugs* 1995; 50: 777-791.

Read NW, Gwee KA. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 159-173.

Schiller LR. Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 87-106.

Spiller RC. Pharmacology of dietary fibre. *Pharmacol Ther* 1994; 63: 407-427.

Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996; 52: 639-648.

Ward A, Holmes B. Nabilone: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use. *Drugs* 1985; 30: 127-144.

WHO. *Programme for control of diarrhoeal diseases: sixth report 1986-1987.* Ginebra: WHO/CCD, 1986.

Wilde MI, Markham A. Ondansetron. *Drugs* 1996; 52: 773-794.

Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-152.

Yarker YE, Mc Tavish D. Granisetron. An update of its therapeutic use in nausea and vomiting induced by chemotherapeutic therapy. *Drugs* 1994; 48: 761-793.

45

Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva

J. V. Esplugues y *J. Flórez*

I. FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

A. PRINCIPIOS GENERALES

La esofagitis por reflujo, la ulceración gastroduodenal, la gastropatía por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el síndrome de Zollinger-Ellison, aunque surgen de circunstancias etiológicas muy diferentes, se engloban bajo la denominación de *enfermedades relacionadas con el ácido* ya que están caracterizadas por la aparición de lesiones ulceroerosivas en las porciones de las mucosa digestiva bañadas por el ácido gástrico. Con independencia de los diversos factores particulares se acepta que la aparición de estas lesiones mucosas proviene del desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores. Entre los primeros destaca la propia secreción ácida gástrica, aunque también se incluye la infección por microorganismos como el *Helicobacter pylori*, y otros elementos endógenos como los ácidos biliares y la secreción de enzimas proteolíticas, sobre todo la pepsina. A ellos se debe añadir la frecuente existencia de productos químicos exógenos (AINE, cafeína, etanol, etc.). Entre los mecanismos protectores destaca la permanente secreción de moco por parte de las células mucosas, de carácter glucoproteico, y su interacción con el HCO_3^- segregado tanto por las células mucosas del antro como por las del duodeno. Junto a estos factores, la integridad de la mucosa queda asegurada por mecanismos específicos de reparación del epitelio mucoso (restitución rápida) y por una vascularización particularmente rica, que proporciona los elementos metabólicos necesarios para asegurar una buena capacidad de resistencia mucosa frente a la agresión. Por último, mediadores como el óxido nítrico (NO) y ciertos eicosanoides, en particular la PGE_2 y la PGI_2, se consideran elementos esenciales en la regulación de todos los factores involucrados en la defensa de la integridad de la mucosa.

1. Papel del ácido gástrico en la lesión mucosa

Con las diferencias lógicas, propias de la especificidad anatómica, concentraciones elevadas de ácido pueden producir por sí mismas una lesión *aguda* en la mucosa del tubo digestivo alto. Niveles de ácido más fisiológicos no causan lesión directa, pero tienen un papel permisivo en el desarrollo de las erosiones/ulceraciones provocadas por otras causas. Es probable que esta última circunstancia sea la que mejor define el papel del ácido, pues existen pocas entidades clínicas en que una hipersecreción ácida sea el principal mecanismo patógeno de lesiones agudas de la mucosa digestiva alta. De hecho, en muchas situaciones patológicas en que aparecen lesiones agudas de la mucosa gástrica, como es el caso del shock séptico, insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación asistida, grandes quemados o pacientes con insuficiencia renal crónica, parece que son otros los elementos desencadenantes primarios de la lesión, aunque es evidente que en estas circunstancias la existencia de ácido contribuye a la formación o perpetuación de dichas alteraciones mucosas. Por ello, con independencia de los factores que provocan la lesión, la supresión de la secreción ácida es la principal opción terapéutica en estos procesos.

En el caso de las ulceraciones *crónicas* resulta evidente el papel imprescindible del ácido, pues, al igual que con las agudas, sólo se producen en los segmentos de la mucosa digestiva bañados por el ácido clorhídrico. Además, una vez establecida la lesión, la terapéutica con antisecretores consigue acelerar el tiempo de cicatrización del fenómeno ulceroso, un efecto atribuido a la necesidad de valores de pH moderadamente elevados para la correcta realización de los fenómenos restitutivos de la continuidad del epitelio gastroduodenal.

1.1. Actividad de la célula parietal

El estómago humano contiene más de 1.000 millones de células parietales, cada una de las cuales puede generar por su porción apical unos 3.300 millones de hidrogeniones (H^+) por segundo, produciendo ClH a una concentración de 150 ml/l o lo que es igual, con un pH de 0,8. La secreción ácida es controlada por un conjunto de mediadores endógenos capaces de activar o frenar la célula parietal (fig. 45-1). Entre ellos destacan como agentes secretagogos: *a)* la acetilcolina liberada por las terminales nerviosas vagales posganglionicas intramurales (actuación neurocrina); *b)* la gastrina producida por las células G antrales y liberada en el torrente circulatorio (actuación hormonal), y *c)* la histamina almacenada por los mastocitos y las células ECL (*enterochromaffin-like cells*, variedad celular perteneciente a la familia de células APUD) es liberada en el fluido intersticial (actuación paracrina). Cada una de estas sustancias actúa sobre receptores específicos localizados en la membrana de la célula parietal, que están asociados a proteínas G. Los receptores colinérgicos (muscarínicos) y gastrínicos terminan por activar la fosfolipasa A_2 (v. caps. 3 y 13) produciendo IP_3 y diacilglicerol. El IP_3 libera calcio intracelular y aumenta sus niveles citosólicos. La estimu-

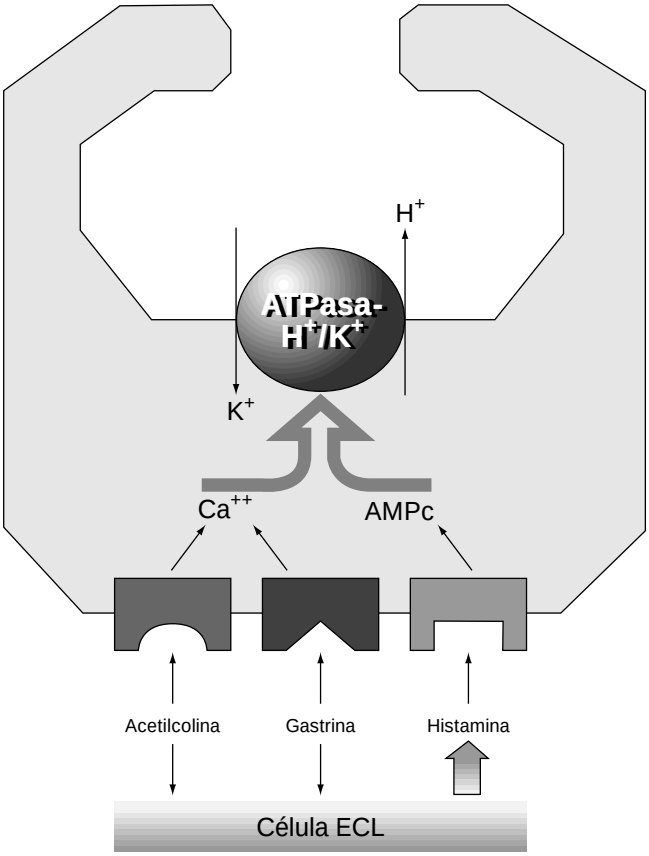


Fig. 45-1. Mecanismos de secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago. ECL: *enterochromaffin-like.*

lación de receptores H_2 activa la adenililciclasa y eleva los niveles de AMPc. Se admite la existencia de un sinergismo de potenciación entre las acciones de la histamina y las provocadas por la acetilcolina o la gastrina. Esta potenciación probablemente está causada por la interacción entre los dos sistemas de transducción intracelular, es decir, el calcio y el AMPc. La acetilcolina y la gastrina, además de actuar sobre sus receptores específicos en la célula parietal, liberan histamina de las células ECL mucosas. Además de estos tres secretagogos, existen otros mediadores encargados de frenar la producción de H^+, entre los que destacan la somatostatina y las prostaglandinas.

En todos los casos, y con independencia del estímulo desencadenante o del secretagogo involucrado, el paso final en el proceso de secreción ácida exige la activación de una ATPasa-H^+/K^+ (v. cap. 3, I). Esta enzima está localizada en las membranas de la célula parietal y utiliza la energía liberada por la metabolización del ATP para intercambiar H^+ por K^+ en una proporción de 1:1. La ATPasa-H^+/K^+ está compuesta por poco más de 1.000 aminoácidos y tiene un peso molecular de unos 114 kD. Contiene dos subunidades, una subunidad α, que es el sitio donde actúan los inhibidores de la bomba de protones, y una subunidad β, cuya función exacta aún no está aclarada, pero que resulta esencial para la actividad de la enzima. En condiciones basales, la ATPasa-H^+/K^+ se sitúa en las membranas de las túbulo-vesículas situadas en el citoplasma celular. Dado que estas vesículas no contienen K^+, ni su membrana es permeable a éste, la ATPasa-H^+/K^+ no es funcionante. Cuando se estimula la célula parietal, la membrana de las túbulo-vesículas pasa a integrarse en la membrana canalicular localizada en la porción apical de la célula. Con ello, parte de la estructura molecular de la ATPasa-H^+/K^+ está expuesta a los iones K^+ del medio extracelular lo cual, unido a un incremento asociado en la permeabilidad de la membrana al K^+, activa la enzima que comienza a secretar protones. Este proceso de transporte activo se produce incluso contra gradientes (pH = 1) 1.000.000 superiores a las concentraciones de H^+ existentes en el interior celular (pH = 7,4).

2. Factores defensivos de la mucosa

Pese a su diversidad funcional, los mecanismos responsables de la defensa de la mucosa se pueden clasificar en: *a) extrínsecos* (flujo sanguíneo, secreción de moco y bicarbonato) y *b) intrínsecos* (restitución celular inmediata, capacidad cicatrizante, permeabilidad mucosa a los H^+, etc.) (fig. 45-2). La capacidad de algunas sustancias de prevenir la aparición de úlceras experimentales por mecanismos distintos a los de inhibición de la secreción ácida ha sido definida como capacidad citoprotectora, siendo las prostaglandinas el principal ejemplo de este tipo de actuación.

La correcta perfusión sanguínea, junto con un adecuado equilibrio ácido-base plasmático, facilita la rápida eliminación de los diversos agentes nocivos para la mucosa, sobre todo los H^+ retrodifundidos, suministra el sustrato catiónico necesario para la normal secreción de bicarbonato e incrementa la capacidad de resistencia de la mucosa al proporcionarle el oxígeno y los nutrientes necesarios para su correcto funcionamiento. Su valoración dentro de los diferentes factores defensivos está esquematizada en la figura 45-3. Cuando existe un aumento en el nivel de agresión y hay rotura de la barrera mucosa gástrica, con la subsiguiente retrodifusión de los H^+ al tejido intersticial, aparece un incremento compensatorio en el flujo de la mucosa. Si éste es suficiente para diluir, tamponar y eliminar el exceso de ácido, no hay lesión tisular o es mínima. Sin embargo, si por cualquier circunstancia la respuesta vascular está disminuida, la incidencia de lesiones aumenta.

Hasta hace pocos años se pensaba que el moco gástrico, en colaboración con el bicarbonato, tenía la función de prevenir la acción de los H^+ sobre la mucosa. Gracias a la estructuración tridimensional de sus glucoproteínas, proveería una fase inmóvil interpuesta entre el bicarbonato segregado por la pared y la totalidad del jugo gástrico. El ácido difundiría a través de él, siendo neutralizado dentro de esta capa de moco por el bicarbonato. Como consecuencia se establecería un gradiente de pH en el interior de la capa de moco, con valores muy bajos en la superficie luminal y prácticamente neutros en la vecindad de las células epiteliales. Aunque no es impermeable a los H^+, el moco impide el paso de moléculas de mayor tamaño como la pepsina. Puesto que esta enzima proteolítica lo degrada, para mantener su efecto protector sobre la mucosa es obligada su síntesis continuada, estableciéndose así un equilibrio degradación-síntesis de moco. Sin embargo, recientes hallazgos están introduciendo importantes matizaciones en esta teoría sobre el papel de moco y bicarbonato. No toda la superficie mucosa se encuentra cubierta de moco y no existe correlación entre su grosor y la

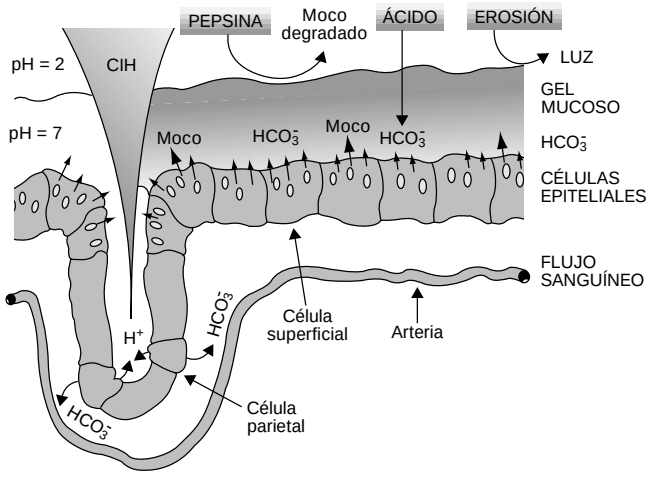


Fig. 45-2. Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal.

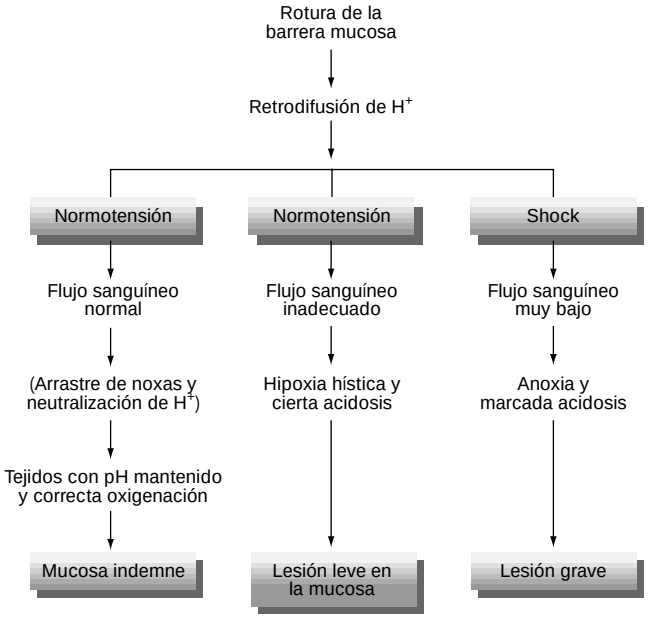


Fig. 45-3. Papel del flujo sanguíneo en la génesis de la lesión mucosa.

protección ejercida. Además, por debajo de un pH de 1,6-1,8 la barrera representada por el moco-bicarbonato es incapaz de neutralizar la totalidad de los H^+ que intentan penetrarla y, por lo tanto, deja de existir funcionalmente como elemento protector. Estos hechos sugieren que está más relacionada con fenómenos de reparación del epitelio, una vez lesionado, que no sólo con la prevención de la agresión inicial. Cuando se altera la superficie epitelial, la capa de moco, no modificada ni en su estructura ni en su composición por la actuación de los H^+, en conjunción con los restos necróticos celulares continuaría ejerciendo cierto nivel de protección, al evitar la acción del ácido gástrico y la pepsina sobre la superficie erosionada. La falta de secreción de bicarbonato estaría compensada por la difusión del producido en las células vecinas intactas, por la acción tamponante de los fluidos intersticiales y líquidos citoplasmáticos liberados con la destrucción celular, la filtración de plasma sanguíneo y con la rápida eliminación de éstos por la sangre circulante. Todo esto proveería un adecuado medio para la reparación mucosa, en particular para la restitución mucosa rápida.

Tradicionalmente se ha admitido que las soluciones de continuidad de la mucosa eran reparadas mediante la proliferación de las células situadas en el cuello de las glándulas, proceso superponible al de cicatrización, de instauración lenta (requiere varios días) y cosustancial con la producción de numerosas mitosis entre las células afectadas. Este mecanismo, sin embargo, es poco veloz para ser de utilidad en la mayoría de los fenómenos erosivos agudos, de intensidad variable, que ocurren a diario en la mucosa. Es necesario un mecanismo específico, la denominada *restitución mucosa rápida*, de caracterización más reciente. Se define como el proceso por el cual se restablece tempranamente la continuidad epitelial tras una agresión aguda, mediante la migración de las células viables de las áreas adyacentes o inmediatamente inferiores a la zona lesionada. Al contrario que la cicatrización, no depende de la multiplicación celular, no necesita fenómenos inflamatorios ni aporte sanguíneo para su evolución y, por lo tanto, puede desarrollarse *in vitro*. Es un proceso muy rápido, comienza a los 5 min de la aplicación de un agente agresivo, y a los 60 min, más del 90 % de la superficie erosionada inicialmente está recubierta de nuevo por células epiteliales. Para su correcta evolución necesita la integridad anatómica de la lámina basal y que no se haya afectado la totalidad de la mucosa o de las glándulas. Tras una primera restitución, el proceso puede repetirse una segunda o, incluso, una tercera vez, siempre que se respeten los condicionantes anteriormente enunciados. Cuando la mucosa presenta lesiones más graves o extensas, la restitución resulta insuficiente y el peso de la reparación mucosa recae entonces sobre el clásico fenómeno de cicatrización con su correlato de división celular, inflamación y angiogénesis.

3. *Helicobacter pylori*

La colonización de la mucosa gástrica por parte de este microorganismo está relacionada con el desarrollo de gastritis y con la etiopatogenia de la úlcera péptica y el cáncer gástrico, si bien la gastritis que ocasiona, aun presentando una elevada prevalencia, en muchos casos pasa inadvertida por cursar sin síntomas. No todos los pacientes infectados con *H. pylori* terminan desarrollando procesos gastroduodenales clínicamente relevantes, pero existe una abrumadora evidencia epidemiológica que lo señalan como elemento imprescindible en la aparición de éstos. La bacteria está presente en el 90-100 % de los pacientes con gastritis crónica activa, en el 90-95 % de los ulcerosos duodenales y en el 60-70 % de los ulcerosos gástricos, si bien se barajan recientemente cifras superiores para la úlcera gástrica al despreciar a los consumidores de AINE. Pero, sin duda alguna, la prueba más importante que apoya su vinculación con estas enfermedades son los múltiples trabajos demostrando cómo la erradicación del germen disminuye significativamente las recidivas ulcerosas, desde el 80 % anual en individuos *H. pylori* positivos hasta menos del 20 % en aquellos en que se ha erradicado la bacteria.

Los mecanismos por los cuales el *H. pylori* contribuye a deteriorar la integridad mucosa son muy variados. En primer lugar, es capaz de alterar las características del moco que recubre el epitelio por acción de las enzimas bacterianas ureasa, mucinasa, lipasa y fosfolipasa, lo que provoca un debilitamiento de la barrera mucosa gástrica, al tiempo que proporciona un ambiente propicio para su crecimiento. Un segundo nivel de actuación se centra en el epitelio gástrico, donde la citotoxina VacA provoca una degeneración de las células epiteliales por la formación de vacuolas, pero esta proteína no es expresada por todas las cepas de *H. pylori*, habiéndose relacionado positivamente el aislamiento de cepas productoras de VacA con úlcera péptica y el carcinoma gástrico. La agresión sobre el epitelio gástrico puede estar agravada por acción del lipopolisacárido de la bacteria, cuyo efecto más conocido es la inhibición de la unión de la laminina (proteína de la matriz extracelular implicada en el mantenimiento de la estructura epitelial) a su receptor. En tercer lugar, la infección de la mucosa por este agente representa un incremento local en la concentración de factores quimiotácticos, como la IL-1 y el TNF, que propician la extravasación de leucocitos y la respuesta inflamatoria. Además, el *H. pylori* libera PAF al medio que, además de los efectos deletéreos sobre la mucosa gastrointestinal, aporta un estímulo inflamatorio adicional. Por último, es posible que la hipergastrinemia existente en la infección crónica ocasione una hipertrofia de la masa de células parietales y que la consecuente hipersecreción observada en pacientes infectados con úlcera péptica, sea un factor potenciador en la génesis de la lesión tisular y la úlcera.

4. Posibilidades de actuación farmacológica

La caracterización del papel del *H. pylori* en la ulceración gastroduodenal ha tenido pocas repercusiones prácticas en el tratamiento farmacológico agudo de estos procesos. Tampoco un mejor conocimiento de la fisiopa-

tología específica de las demás enfermedades relacionadas con el ácido ha desembocado en aproximaciones terapéuticas diferenciadas. En todas ellas, el control de las lesiones mucosas agudas presenta un enfoque farmacológico común y centrado en el ácido clorhídrico. Sin embargo, conviene recordar que, en el fondo, nos encontramos frente a un sofisticado control sintomático: evitando el ácido prevenimos la aparición de ulceración, pero no tratamos la causa inicial de que la mucosa se lesione. Sólo la terapia con antibióticos encaminada a erradicar el *H. pylori* se puede considerar que confronta un problema etiológico directo y es capaz de modificar la evolución temporal, tendente a la recurrencia, de la ulceración gastroduodenal.

En función de los mecanismos, la acción farmacológica se clasifica de la siguiente manera:

a) Inhibidores de la secreción ácida:

α) Antihistamínicos H_2.
β) Inhibidores de la ATPasa-H^+/K^+.
γ) Anticolinérgicos.
δ) Antagonistas de la gastrina.

b) Neutralizantes de la secreción ácida: antiácidos.
c) Protectores de la mucosa:

α) Sales de bismuto coloidal.
β) Sucralfato.
γ) Análogos de las prostaglandinas.
δ) Acexamato de cinc.

d) Erradicadores del H. pylori.

B. FÁRMACOS ANTIHISTAMÍNICOS H_2

Sus propiedades farmacológicas generales se explican en el capítulo 19. Los compuestos utilizados en la actualidad son (fig. 45-4):

a) Serie imidazólica: **cimetidina.**
b) Serie furánica: **ranitidina.**
c) Serie guanidinotiazólica: **famotidina** y **nizatidina.**
d) Serie piperidinometilfenoxi: **roxatidina.**
e) Otros: **ebrotidina.**

1. Acciones farmacológicas sobre la secreción ácida

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a la altura del receptor H_2 encargado de estimular la producción de ácido por la célula parietal, inhibiéndola en relación estricta con la dosis y el nivel plasmático. Puesto que la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre la secreción ácida provocada por los restantes secretagogos, los antagonistas H_2 disminuyen parcialmente la producción de ClH desencadenada por acetilcolina y pentagastrina con lo que muestran un «espectro» inhibitorio amplio. Por ello reducen la secreción ácida basal y la provocada por estímulos fisiológicos, como los alimentos, la distensión gástrica, etc., aunque la potencia de esta acción difiere bastante entre los diversos antagonistas H_2. La cimetidina es el agente con menor potencia inhibitoria ácida, siendo la famotidina la más potente, mientras que la ranitidina, nizatidina y ebrotidina ocupan un lugar intermedio (tabla 45-1). Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, esta diferencia en potencia no implica divergencias en el grado de disminución de la producción ácida, limitándose a condicionar variaciones en las dosis de cada producto necesarias para conseguir un mismo nivel de reducción.

Ninguno de los antagonistas H_2 afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el vo-

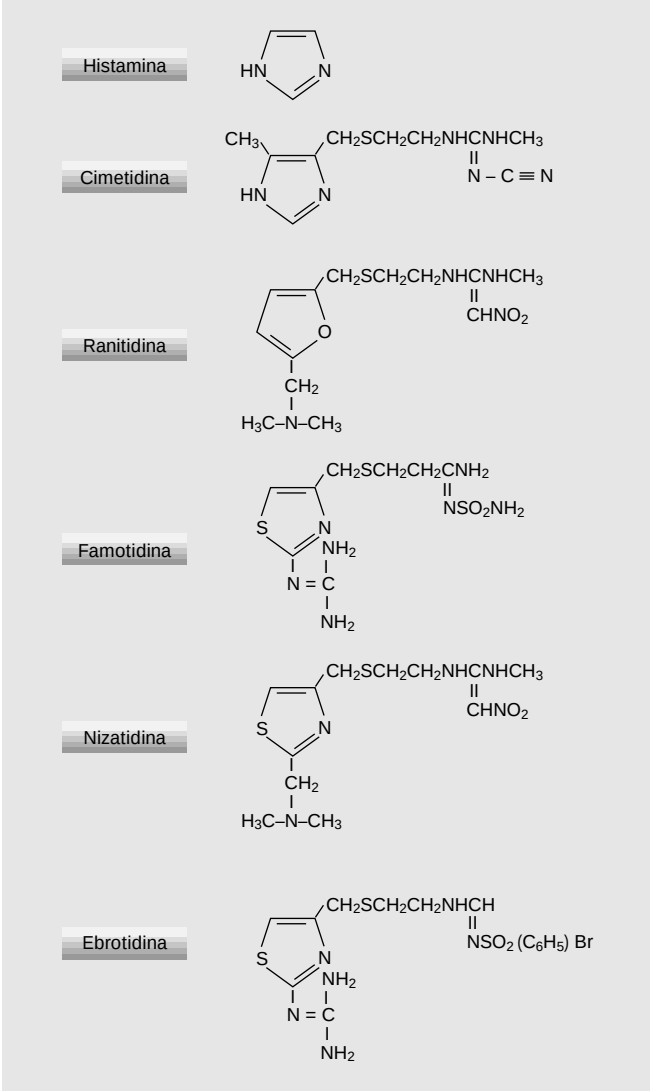


Fig. 45-4. Fórmulas de la histamina y de los antagonistas H_2 más empleados.

Tabla 45-1. Características farmacológicas de los principales antagonistas H_2

	Cimetidina	Ranitidina	Ebrotidina	Famotidina	Nizatidina
Potencia antisecretora	1	4-10	4-10	40-50	4-10
Dosis con potencia antisecretora equivalente (miligramos por vía oral)	600-800	150	—	20	150
Dosis plena habitual (miligramos por vía oral)	800-1.200	300	400-800	20-40	300
Biodisponibilidad (%)	30-80	39-88	—	40-50	
$T_{máx}$ (horas)	1-2	1-3	2-3	1-3,5	1-3
Volumen de distribución (l/kg)	0,8-2,1	1,2-1,9	1,7-2,7	1,1-1,4	0,8-1,5
Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas	13-25	15	—	15-20	30-35
Aclaramiento renal (ml/min)	293-486	489-512	—	304	500
Semivida (horas)	1,5-2,3	1,6-2,4	—	2,5-4	

lumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH intraluminal. La secreción de factor intrínseco está aminorada aunque, incluso tras tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen problemas en la absorción de la vitamina B_{12}. Tampoco modifican el vaciado gástrico, la secreción pancreática o la presión del esfínter esofágico inferior.

La ebrotidina es un nuevo antagonista de los receptores H_2 que combina una actuación antisecretora con un potencial efecto protector de la mucosa, consecuencia este último de su capacidad estimulante de la actividad proliferativa de las células epiteliales y de modificar las propiedades fisicoquímicas del moco gástrico, en particular su contenido en sulfomucinas y fosfolípidos.

2. Características farmacocinéticas

Los detalles particulares de los diversos compuestos se incluyen en la tabla 45-1. En conjunto, su absorción es buena por vía oral y, aunque existen grandes diferencias individuales, los niveles plasmáticos máximos se obtienen 1-3 horas después. La administración durante las comidas no parece que reduzca su absorción, pero la ingesta concomitante de antiácidos o sucralfato disminuye su biodisponibilidad entre el 10 y el 30 %. Se unen poco a las proteínas plasmáticas, en un rango que oscila entre el 15 y el 30 %, y la semivida de eliminación es muy similar en todos ellos, entre 1,5 y 4 horas. Atraviesan bien las diversas barreras orgánicas, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo, la circulación fetal y en leche materna. Se eliminan por metabolización hepática y excreción renal. El aclaramiento renal de cualquiera de los antagonistas H_2 es 2 o 3 veces superior al de la creatinina, indicando que junto a la filtración glomerular coexiste una importante secreción tubular. Con la excepción de la nizatidina, el metabolismo hepático constituye la principal vía de eliminación de los antagonistas H_2 suministrados por vía oral. Estos valores de aclaramiento hepático se reducen (representando sólo entre el 20 y el 40 %) si se administran por vía intravenosa, ejerciendo entonces la excreción renal el papel protagonista en estos casos.

Cuando existe insuficiencia renal, su semivida se prolonga entre 2 y 10 veces, por lo que se recomienda una disminución de la dosis, sobre todo cuando se utilice famotidina o nizatidina, por ser las que más dependen de la función renal para su eliminación (tabla 45-2). Durante la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, los antagonistas H_2 sufren una disminución inferior al 20 % en sus niveles plasmáticos, lo cual hace innecesario la administración de nuevas dosis tras la diálisis. Las alteraciones hepáticas, salvo si coinciden con alteraciones renales, no modifican la farmacocinética de los antagonistas H_2.

La edad es un factor que debe considerarse cuando se prescriben estas sustancias. Los neonatos requieren cantidades más pequeñas por su reducida secreción tubular renal, mientras que los niños necesitan dosis superiores a las de los adultos debido al incremento del aclaramiento de fármacos en este período. La eliminación de los antagonistas H_2 y su volumen de distribución se reduce en épocas avanzadas de la vida; sin embargo, se desconoce la influencia de la edad sobre la capacidad de producción ácida y no podemos afirmar si las dosis habituales de antagonistas H_2 necesitan ser disminuidas en el anciano.

3. Reacciones adversas e interacciones

A pesar de la frecuente administración de antagonistas H_2 y de la amplia distribución anatómica de los receptores H_2, sus efectos adversos son muy reducidos en número y de muy escasa importancia. En un grupo de fármacos tan homogéneo, las diferencias probadas en el perfil toxicológico de cada sustancia, por mucho que sean estadísticamente significativas, son prácticamente irrele-

Tabla 45-2. Recomendaciones para ajustar las dosis de antagonistas H_2 en pacientes con trastornos renales

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (l/min)	Dosis (mg/día)
Cimetidina	30-75	800
	15-30	600
	5-15	400
Ranitidina	> 30	300
	< 30	150
Famotidina	> 50	40
	20-50	20
	< 20	20[a]
Nizatidina	> 50	300
	20-50	150
	< 20	150[a]

[a] En días alternos.

vantes desde un punto de visto clínico y además se correlacionan directamente con el tiempo que lleva en el mercado cada agente particular.

a) Desarrollo de tolerancia. Transcurrido algún tiempo de tratamiento con antagonistas H_2 existen casos en que su efectividad antisecretora disminuye. Aunque los mecanismos implicados en este fenómeno no están claros, se sugiere que el bloqueo continuado del receptor H_2 desencadena un efecto doble: 1) *sensibilización* de otros mecanismos estimulantes de la producción ácida independientes de la acción secretagoga de la histamina (reflejos colinérgicos vagales o actuación de la gastrina) y 2) *desensibilización* de los mecanismos inhibitorios de la producción de H^+, en particular los mediados por la somatostatina. A la hora de explicar los posibles procesos involucrados, hay que recordar que no son generales para todos los antisecretores ya que no hay descritos casos de tolerancia con el omeprazol. En cualquier caso, la importancia de esta tolerancia a los antagonistas H_2 es relativa porque: 1) está limitada a una pequeña proporción de pacientes con úlceras teóricamente refractarias; 2) es fácilmente corregible (aumentando la dosis de antagonista H_2, volviendo a la dosificación doble mañana/noche o cambiando de antisecretor), y 3) no tiene excesiva trascendencia en el proceso de cicatrización ulcerosa o en la prevención de las posibles recidivas.

b) Hipersecreción ácida de rebote. Tras tratamientos superiores a 4 semanas, la interrupción súbita de la medicación provoca cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo de la nocturna. La naturaleza de los procesos involucrados guarda similitud con los descritos para explicar el desarrollo de la tolerancia. Se ha argumentado la existencia de una sensibilización tanto de los receptores H_2 como de los mecanismos estimulantes de la secreción ácida, especialmente la gastrina. Si bien es cierto que los niveles de gastrina se incrementan durante la terapia con antagonistas H_2, también lo hacen cuando se emplean otros antisecretores como el omeprazol y en este último caso no se ha descrito hipersecreción de rebote.

c) Efectos sobre el sistema nervioso central. Las manifestaciones más frecuentes son dolor de cabeza, delirio, psicosis, confusión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, irritabilidad, agitación u otros cambios en el estado mental. Estas alteraciones se observan con todos los antihistamínicos, con independencia de su actuación sobre los receptores H_1 o H_2, y probablemente reflejan el paso de la barrera hematoencefálica y su interacción con receptores histamatérgicos cerebrales.

Es desconocida la frecuencia exacta de estas manifestaciones centrales, aunque al parecer predominan más en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios. Se desconoce si esto refleja una susceptibilidad superior en este grupo de enfermos o es consecuencia de una mayor presencia intrínseca de cambios en el estado mental de los pacientes hospitalizados. Tampoco se ha demostrado la existencia de diferencias entre los agentes comercializados y se relacionan más con la duración del tratamiento o la propia idiosincrasia del paciente. De igual modo, no se ha demostrado que la toxicidad central de los antagonistas H_2 se potencie por factores hasta ahora considerados de riesgo, como la utilización de dosis altas, tratamiento simultáneo con agentes psicotropos, edad avanzada, enfermedad psiquiátrica preexistente y alteraciones hepáticas o renales.

d) Efectos endocrinos. En el curso de tratamientos prolongados con cimetidina se ha descrito la aparición de una acción antiandrogénica caracterizada por ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones en la libido e impotencia. La cimetidina disminuye la unión de la dihidrotestosterona al receptor androgénico e inhibe el metabolismo del estradiol, lo que incrementa los niveles séricos de estradiol en el hombre. Sin embargo, la importancia de este cuadro debe matizarse ya que sólo se ha manifestado en pacientes con gastrinoma sometidos durante períodos prolongados a dosis altas del fármaco (superiores a 2,4 g/día) y no debe atribuirse a una actuación particular de la cimetidina, pues también puede aparecer ginecomastia con otros antagonistas H_2. Además de ser de naturaleza transitoria y reversible, esta alteración endocrina no parece de importancia en individuos sometidos a dosis más bajas, como las habituales en el control de los restantes procesos ácido-pépticos. De hecho, en los pacientes con úlcera duodenal tratados con cimetidina por períodos hasta de 26 semanas la incidencia de ginecomastia es menor del 0,2 %, cifra similar a la que presentan los tratados con placebo. La administración IV rápida de cimetidina y ranitidina está acompañada de hiperprolactinemia; sin embargo, este incremento es transitorio y no ocurre si la administración de estos dos fármacos se realiza por vía oral o con el uso de famotidina y nizatidina.

e) Efectos sobre sangre, sistema inmunitario, hígado, sistemas renal y cardiovascular. La utilización de cimetidina, ranitidina y famotidina se ha relacionado con la aparición de neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. La frecuencia de estas alteraciones es muy reducida; los trastornos casi siempre son reversibles y se presentan en individuos con enfermedades coexistentes que reciben medicación concomitante. Debe extremarse la cautela en pacientes con trasplante de médula ósea, pues se ha descrito una incidencia del 5 % de casos de mielosupresión tras la administración de ranitidina.

Se ha reseñado la existencia de receptores H_2 en los linfocitos T supresores y diversos estudios clínicos apuntan la existencia de un incremento en la respuesta inmunitaria durante el tratamiento con cimetidina. Los beneficios o perjuicios de esta actuación son discutibles y su trascendencia en individuos inmunocompetentes parece reducida.

La utilización de antagonistas H_2 también se ha vinculado con incremento en los niveles plasmáticos de aminotransferasa y bilirrubina, sobre todo tras la administración intravenosa de dosis altas. Aunque estas alteraciones bioquímicas no parece que sean consecuencia de alteraciones clínicas relevantes y ninguno de los antagonistas H_2 parece hepatotóxico, es conveniente evaluar la función hepática tras 5 días de terapia intravenosa con antagonistas H_2 con el fin de descartar posibles reacciones idiosincrásicas.

Todos los antagonistas H_2 pueden causar pequeños aumentos de creatinina plasmática, que son reversibles y ninguno al parecer exacerba enfermedades renales preexistentes. Es extremadamente infrecuente la nefritis intersticial espontánea. Se ha relacionado la infusión intravenosa rápida de los antagonistas H_2 con la aparición de bradicardia e hipotensión y, en consecuencia, estos fármacos deben ser administrados de forma lenta (en un período de 15-20 min) o por perfusión continua. Se ha descrito la aparición de efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos en voluntarios sanos tratados con famotidina o nizatidina; la repercusión clínica de estas alteraciones parece escasa, pero si se utilizan dosis altas, conviene tenerlas en consideración.

f) Interacciones medicamentosas. Aunque su importancia clínica al parecer es muy limitada, se ha recogido un número importante de interacciones medicamentosas relacionadas con los antagonistas H_2, sobre todo en la absorción y aclaramiento de otros fármacos. Las sustancias que sean bases débiles, como el ketoconazol, requieren de un medio ácido para su óptima absorción y si el pH sube en respuesta a cualquier terapia antisecretora, la ab-

sorción de estos fármacos se reduce pudiendo determinar en teoría niveles plasmáticos subterapéuticos (v. cap. 4, III, 3.3). Existe también la posibilidad de que los antagonistas H_2, sobre todo la cimetidina, al utilizar los mecanismos de secreción tubular renal, puedan competir con fármacos que también los empleen para su eliminación y esto determine un incremento en sus niveles plasmáticos con la aparición de potenciales fenómenos tóxicos.

Se ha destacado la actuación de los antagonistas H_2 sobre el citocromo P-450 y se han reseñado modificaciones en el aclaramiento metabólico de 41 fármacos, aunque sólo en los casos de aquéllos con un índice terapéutico pequeño (warfarina, teofilina o fenitoína) existe el riesgo de desarrollar interacciones clínicamente relevantes (v. cap. 10, II, 1.2). Los casos recogidos hasta ahora hacen referencia casi exclusivamente a la cimetidina que, al tener en su molécula un anillo imidazólico, interacciona con el grupo hemo de varias de las isoenzimas del citocromo P-450. La ranitidina, que no tiene este anillo, posee una capacidad de unión entre 5 y 10 veces menor que la cimetidina, aunque con ella también se han recogido algunos casos de interacciones a este nivel (sobre todo con la teofilina).

Con todo, es muy reducida la incidencia de este tipo de interacciones farmacológicas, siendo discutible que tengan una trascendencia clínica real. La famotidina y la nizatidina no interactúan con las isoenzimas del citocromo P-450 y, por lo tanto, tienen aún menos posibilidades de modificar el metabolismo oxidativo. Además, en sí misma esta carencia de interacciones demuestra que la posible toxicidad a este nivel no es consecuencia del bloqueo de los receptores H_2 sino que es particular para cada fármaco.

Al parecer, la cimetidina, la ranitidina y nizatidina inhiben de forma no competitiva la alcohol-deshidrogenasa gástrica. Esta enzima metaboliza casi el 20 % del alcohol ingerido por vía oral, por lo que su inhibición aumentaría la concentración plasmática de alcohol. Este hallazgo no ha sido confirmado de forma unánime, pero podría repercutir en la seguridad de los conductores de automóviles que ingieren alcohol.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se acepta que la velocidad de cicatrización de los procesos ulceroerosivos esofágicos y gastroduodenales está en relación directa con la intensidad de la inhibición de la secreción ácida. Los distintos antagonistas H_2, aunque tienen potencias diferentes, consiguen a dosis máximas un nivel similar de inhibición de la secreción ácida. La administración a la hora de despertarse y acostarse de 150 mg de ranitidina, o 600 mg de cimetidina, producen una reducción cercana al 70 % en la secreción ácida nocturna, y valores ligeramente inferiores en la producción diurna. La administración de 40 mg de famotidina (dosis única) antes de acostarse (a las 23 horas) determina una disminución del 90 % en la secreción ácida nocturna, sin modificar de manera significativa la secreción diurna. Si la dosis se ingiere antes de la cena (entre las 19 y las 21 horas), la inhibición de la producción nocturna de ácido no es tan importante, pero esto se compensa con una duración aumentada de su efecto y con la reducción del ácido desencadenado por la cena en la primera fase de la noche, cuando, además, alcanza su máximo nivel. El aumento de la dosis, una vez que se ha logrado el máximo efecto inhibitorio, no conlleva una mayor reducción en la producción de ácido, sino un incremento en la duración de sus efectos.

En la sección I, G se exponen las aplicaciones terapéuticas de este grupo de fármacos.

C. INHIBIDORES DE LA ATPasa-H^+/K^+

Este grupo de compuestos actúa selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la ATPasa-H^+/K^+ o bomba de protones, por lo que también se les denomina *inhibidores de la bomba de protones*. Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+ por lo cual, y en contraste con los antagonistas H_2, la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Todos ellos tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy similares, siendo el **omeprazol** el compuesto principal de esta familia al ser el «cabeza de serie» y el más usado, por lo que su farmacología será explicada en detalle y servirá como ejemplo del grupo. Otros compuestos son el **lansoprazol** y el **pantoprazol** (fig. 45-5).

1. Omeprazol

1.1. Acciones farmacológicas

El omeprazol es una base débil ($pK_a = 4$) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanza la célula parietal. A valores de pH fisiológicos, la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. Sin embargo, en un medio ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipófila y, al no poder traspasar la membrana celular, no puede retornar al interior de la célula parietal y queda atrapado en la luz del canalículo. El omeprazol es un profármaco, ya que él mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere la conversión posterior de su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (el derivado sulfonamido) por el medio ácido existente en el canalículo secretor de la célula parietal. Este compuesto reacciona rápidamente formando uniones disulfuro con los residuos cisteína de la cadena α del sector luminal de la ATPasa-H^+/K^+ y origina el denominado complejo inhibitorio (figs. 45-5 y 45-6).

En teoría, estas uniones pueden ser rotas por agentes reductores, pero en las condiciones biológicas de la célula parietal resultan prácticamente irreversibles y, por lo tanto, esta inhibición de la ATPasa-H^+/K^+ se puede considerar un proceso de naturaleza no competitiva que, una vez producido, no necesita, para mantenerse, una concentración plasmática sostenida de omeprazol. La única

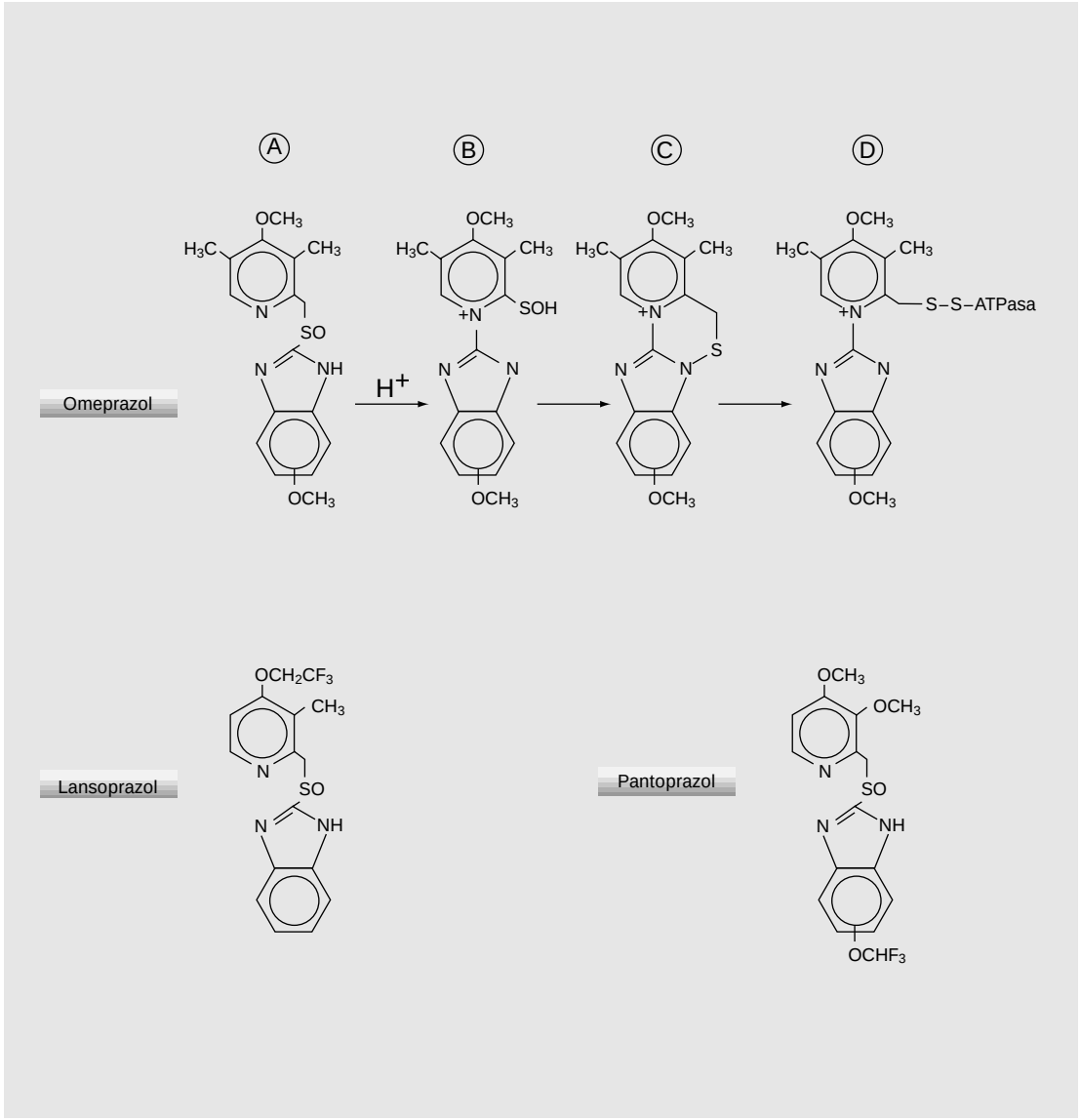


Fig. 45-5. Modificaciones ocasionadas por el ácido en las estructuras (A) del omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, convirtiéndolos en sus formas activas (B). Estos compuestos reaccionan con los grupos sulfhidrilo del sector luminal de la ATPasa-H^+/K^+ formando los denominados complejos inhibitorios (C).

forma que tiene la célula parietal para restaurar su capacidad de segregar ácido consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dado que la semivida de la ATPasa-H^+/K^+ humana parece que es superior a las 18 horas, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de H^+.

Cuando la célula parietal no está segregando ácido, el omeprazol ni se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo, por lo que no actúa sobre la ATPasa-H^+/K^+ en reposo que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo sino en el interior de vesículas citoplásmicas y, en consecuencia, fuera del alcance del derivado sulfonamido. Incluso con niveles máximos de producción ácida no se consigue que la totalidad de las células parietales estén activadas simultáneamente y, como la semivida plasmática del omeprazol es reducida, las enzimas no afectadas pueden ser reclutadas más tarde, siendo responsables del remanente de secreción existente tras la dosificación convencional con inhibidores de la bomba de protones. Para obtener niveles de inhibición del 100 % son necesarias dosis muy altas asociadas a intervalos de dosificación breves o bien la perfusión continua intravenosa. En este mismo principio radica también la justificación de la mayor efectividad del fármaco al administrarse con comida, cuando la secreción ácida está estimulada y existe un número elevado de las bombas de protones funcionantes. El uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor, al mantener la célula parietal en un estado de reposo, reduce la efectividad del omeprazol. Su administración simultánea con comida retrasa la absorción, pero no modifica la cantidad total absorbida y, por lo tanto, no reduce la cantidad activa sobre la célula parietal. De hecho, debido a lo prolongado de sus efectos y siempre que se administre con comida (incluso con alimentación parenteral), el momento del día en que se administre no influye de forma significativa sobre su eficacia.

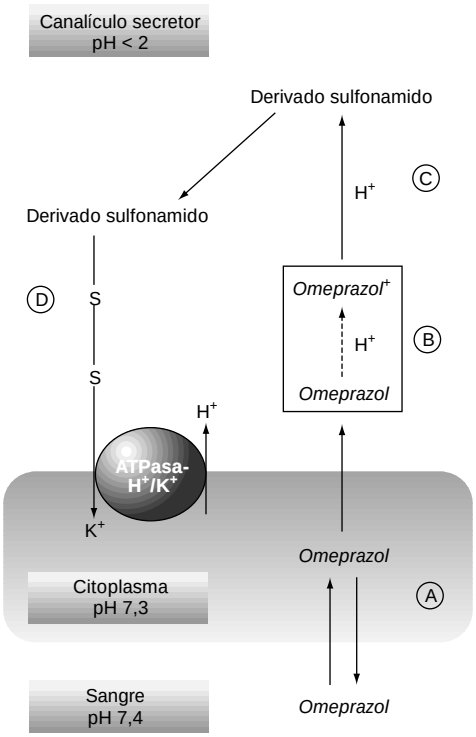


Fig. 45-6. Mecanismo de acción del omeprazol sobre la secreción de ácido por la célula parietal. El omeprazol alcanza la célula parietal transportada por la sangre, difunde al citoplasma (A) y, en el medio ácido del canalículo secretor, se protoniza (B), por lo cual pierde su capacidad para traspasar las barreras biológicas y queda atrapada. A continuación, y por la acción de este mismo medio ácido, su estructura química se modifica convirtiéndose en el derivado sulfonamido (C). Este compuesto tetracíclico reacciona rápidamente mediante enlaces covalentes, con los grupos sulfhidrilo del sector luminal de la ATPasa-H^+/K^+ formando el denominado complejo inhibitorio (D).

Como consecuencia de este particular mecanismo de acción, el nivel de inhibición ácida producido no se correlaciona con la concentración plasmática del fármaco, sino con el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo. El omeprazol reduce la producción de H^+ en un intervalo de dosis entre 5 y 80 mg/día. La duración del efecto antisecretor es máxima durante las primeras 4-6 horas, manteniéndose una reducción significativa de la capacidad de secreción de ácido incluso 24 horas después de la administración de una única dosis. Una sola dosis de 20 mg disminuye en el 90-95 % la producción ácida en 24 horas, lo que representa una efectividad entre 10 y 100 veces mayor a la obtenida con dosificaciones estándar de los antagonistas H_2. La administración continuada mejora la eficacia antisecretora del compuesto, al ir inutilizando las enzimas previamente respetadas; así, aunque una dosis única de 10 mg provoca sólo un moderado efecto antisecretor, cuando se administra 5 días seguidos logra una reducción del 93 % en la secreción ácida basal y del 66 % en la estimulada por pentagastrina. Estas cifras no deben ocultar la existencia de una gran variabilidad interindividual en la efectividad antisecretora con dosis bajas del fármaco. Con dosis mayores de 20 mg, incluso tras administración única, se consiguen niveles superiores de inhibición ácida y se restringe mucho la variabilidad individual. Cuando se interrumpe el tratamiento, se necesitan más de 3 días para recuperar niveles normales de producción ácida y no se han descrito casos de *rebote*.

En riñón y colon existen enzimas parecidas a la ATPasa-H^+/K^+ gástrica pero, al no encontrarse en un medio ácido, el omeprazol ni se atrapa ni se activa, por lo que carece de efectos sobre ellas. No inhibe la secreción de factor intrínseco ni afecta la absorción de vitamina B_{12} en voluntarios sanos. Tampoco ejerce ningún efecto directo sobre la secreción de pepsinógeno, pero disminuye su activación al elevar el pH gástrico. Carece de acciones sobre la presión del esfínter esofágico inferior y no modifica el vaciado gástrico, tanto de sólidos como de líquidos.

1.2. Características farmacocinéticas

El omeprazol se degrada con rapidez cuando está en un medio de pH bajo por lo que es necesario protegerlo del ácido gástrico cuando se administra por vía oral. Se absorbe con facilidad tras una única dosis en suspensión tamponada, alcanzando su $C_{máx}$ unos 30 min después. Es eliminado rápidamente del plasma, con una semivida de menos de 1 hora. En forma de cápsulas de absorción entérica, el proceso es más lento y no está influenciado por la toma simultánea de comida o antiácidos, alcanzándose la $C_{máx}$ 1-3 horas después de su ingesta, y la biodisponibilidad es menor que bajo forma tamponada (35 % para la preparación de absorción entérica y entre el 40 y el 60 % para la forma tamponada). La biodisponibilidad del producto administrado por vía oral puede aumentar con la dosificación repetida y al séptimo día se sitúa en valores cercanos al 60 %. La razón de este incremento no está clara, aunque se ha sugerido que al inhibirse la secreción ácida tras las primeras dosis, disminuiría en el estómago la degradación de dosis sucesivas. Otra posibilidad es que disminuya el metabolismo de primer paso. Tiene un volumen de distribución escaso (0,3-0,4 l/kg) en el hombre. Más del 90 % se encuentra unido a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina y α_1-glucoproteína ácida. Los estudios animales sugieren que puede atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria. Se metaboliza rápidamente por el hígado, originándose dos metabolitos (sulfona e hidroxiomeprazol) sin efecto antisecretor. Aproximadamente, el 80 % de la dosis administrada se elimina por orina y el 20 % restante por bilis. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados en condiciones graves de insuficiencia renal. En los ancianos, su velocidad de eliminación está alargada ligeramente, situación que se exagera en pacientes con insuficiencia hepática. Aun así, incluso en los casos más graves, su semivida no supera las 4 horas, por lo que no es necesario modificar la dosificación del omeprazol en ancianos o pacientes con problemas hepáticos.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

a) Reacciones ordinarias. Las más habituales son episodios de diarrea, náusea, mareo y jaqueca, y también se han descrito algunos casos de erupción cutánea. Estas manifestaciones son casi siempre transitorias y de intensidad moderada, sin requerir reducciones en la dosis del compuesto. El espectro e incidencia de efectos adversos es independiente de la edad del paciente y no se han constatado alteraciones en individuos con insuficiencia hepática grave. El tratamiento no determina cambios en las cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca o en el trazado electrocardiográfico.

b) Actuación sobre los niveles séricos de gastrina. Puesto que la liberación de gastrina por las células antrales está regulada por el valor del pH intragástrico, la inhibición de la producción ácida aumenta sus niveles plasmáticos. La gastrina, además de estimular la producción de H^+ por la célula parietal, tiene un efecto trófico sobre las células de la mucosa gástrica, por lo que, si su incremento es mantenido, puede desencadenar hiperplasia en diferentes poblaciones celulares de la mucosa, reversible una vez regularizados sus niveles plasmáticos. Cuando el tratamiento con antisecretores es enérgico y prolongado, en especies animales susceptibles, como la rata, se ha demostrado la posibilidad de desarrollar carcinoides de células endocrinas.

En el ser humano, la aparición de carcinoides de células ECL sólo se ha descrito en un contexto de gastritis atrófica, o gastrinoma, y asociada a niveles muy altos de gastrina (> 500 pg/ml) presentes durante varios años. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante períodos prolongados eleva las cifras séricas de gastrina a valores medios máximos normalmente inferiores a 100 pg/ml. Este nivel de hipergastrinemia, que también puede aparecer durante el tratamiento con dosis altas de antagonistas H_2, es similar al que se presenta tras vagotomía supraselectiva y muy inferior al presente de forma crónica en situaciones patológicas, como la anemia perniciosa, revirtiendo una vez retirado el tratamiento. Se ha comprobado que la administración continuada a pacientes durante más de 5 años y medio de omeprazol (40 mg/kg) no modifica los parámetros clínicos, analíticos o de citología gástrica, eliminando así las reservas iniciales que existían para el uso de los inhibidores de la ATPasa-H^+/K^+ durante períodos prolongados.

c) Crecimiento bacteriano y formación de compuestos cancerígenos. La secreción ácida gástrica, junto a su función digestiva, actúa como una primera barrera defensiva frente a los posibles gérmenes ingeridos con la comida. Valores de pH inferiores a 4 impiden el crecimiento bacteriano y tienen una actividad bactericida. Por lo tanto, cualquier reducción de la secreción ácida gástrica lleva implícita la alteración de esta barrera, con la subsiguiente colonización bacteriana por gérmenes de los alimentos o procedentes de la flora de otros territorios digestivos, en especial la boca. Las consecuencias de esta colonización son potencialmente importantes, sobre todo en los aspectos nutricionales: malabsorción, diarreas, deficiencia de vitamina B_{12}, etc. Si bien existe mayor incidencia de estos cuadros en individuos con hipoclorhidria de origen orgánico (anemia perniciosa, etc.), la práctica clínica no confirma esta relación en individuos tratados con los potentes antisecretores modernos. La razón de esta discrepancia seguramente radica en que con los medios farmacológicos no se inhibe la secreción ácida durante todo el día, y a lo largo de 24 horas persisten períodos durante los cuales se consiguen pH menores de 4, suficientes para frenar la colonización bacteriana.

Otra consecuencia teórica de la hipoclorhidria y el subsiguiente crecimiento bacteriano es la formación de compuestos como el N-nitroso que han demostrado ser cancerígenos en modelos animales. Se ha descrito un aumento en los niveles gástricos de estos agentes durante el tratamiento con diversos antisecretores, no sólo con los inhibidores de la bomba de protones, pero no existe en la actualidad ningún dato que relacione de forma causal directa el tratamiento farmacológico inhibidor de la secreción ácida con la aparición de cáncer gástrico.

d) Interacciones medicamentosas. En la metabolización hepática del omeprazol, también desempeña un importante papel el sistema enzimático del citocromo P-450, pudiendo existir interacciones con sustancias que utilicen la misma vía metabólica (v. cap. 10, III). Hasta ahora, los estudios realizados demuestran una reducción en el aclaramiento de fármacos, como diazepam, fenitoína o R-warfarina. No se han descrito, sin embargo, interacciones con el propranolol, S-warfarina o teofilina. En cualquier caso, y al igual que ocurría con los antagonistas H_2, la repercusión clínica de estas observaciones es muy limitada.

Se ha descrito la existencia de un pequeño porcentaje de individuos en que el metabolismo hepático del omeprazol está prolongado de forma sustancial, probablemente como consecuencia de una alteración hereditaria en la isoenzima del citocromo P-450 encargada de su metabolización. En estos casos se triplica la semivida plasmática y se multiplica por 10 la curva de concentración plasmática/tiempo. Sin embargo, si se emplean dosis habituales, aunque esté disminuida la capacidad remanente para metabolizar el omeprazol, es suficiente para impedir la acumulación del fármaco. Hace falta caracterizar completamente a esta población, pero es previsible anticipar que presentarán altos grados de hiposecreción y, potencialmente, estarán más expuestos a los riesgos potenciales de la hipoclorhidria. Todo ello requerirá mayor cuidado por parte del clínico, pero no implica necesariamente una dosificación más reducida salvo en tratamiento prolongados con dosis altas, sobre todo en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En la sección I, G se exponen las principales aplicaciones terapéuticas.

2. Compuestos análogos

El **lansoprazol** tiene una estructura química similar a la del omeprazol; sólo se diferencia en la posesión de un grupo trifluoroetoxi en la posición 4 del anillo piridina y en la falta de grupos metilo y metoxi en los anillos benzimidazol y piridina (fig. 45-5). Al igual que el omeprazol, es un profármaco puesto que no inhibe directamente la actividad de la ATPasa-H^+/K^+, sino que actúa por sus dos metabolitos activos (AG1812 y AG2000). Su mecanismo de acción es idéntico al del omeprazol y la actividad inhibitoria de los metabolitos se correlaciona con su unión a los grupos sulfhidrilo del enzima. Con algunas diferencias puntuales, la similitud con el omeprazol se mantiene en aspectos de potencia, farmacocinética, eficacia clínica o toxicidad. La dosis media recomendada es de 30 mg/día.

El **pantoprazol** tiene un perfil farmacológico similar al de los otros miembros de esta familia, aunque se distingue por mostrar pequeñas diferencias en la localización de su unión con la ATPasa-H^+/K^+. La dosis recomendada para el control de la mayoría de las enfermedades relacionadas con el ácido es de 40 mg/día, siendo su eficacia clínica y su perfil de efectos adversos comparables a los exhibidos por los otros inhibidores de la bomba de protones.

D. OTROS ANTISECRETORES

1. Anticolinérgicos selectivos

Con anterioridad a la aparición de los antihistamínicos H_2, los anticolinérgicos clásicos **(atropina, escopolamina** y **propantelina)** representaban el único grupo de fármacos capaz de inhibir la secreción ácida gástrica de forma efectiva. En la década de los ochenta se descubrieron los nuevos anticolinérgicos sintéticos **pirenzepina** y **telenzepina** con selectividad por el subtipo de receptor muscarínico M_1, que media los efectos estimulantes de la acetilcolina sobre la secreción ácida gástrica (v. caps. 13 y 14). Aunque efectivos clínicamente, no igualan la eficacia de los antagonistas H_2 ni, desde luego, la de los inhibidores de la bomba de protones y han sido relegados a un papel secundario dentro de la terapéutica farmacológica de las enfermedades relacionadas con el ácido.

Desde un punto de vista molar, la capacidad de la pirenzepina para inhibir la producción ácida es 6 veces menor a la de la atropina, pero también es 36 veces menor su capacidad de afectar el vaciado gástrico o 125 veces inferior para elevar la frecuencia cardíaca. A pesar de su similitud estructural con los antidepresivos tricíclicos, la pirenzepina atraviesa poco la barrera hematoencefálica. La administración intravenosa de 0,6 mg/h de pirenzepina produce una inhibición de la secreción ácida estimulada por pentagastrina similar a la obtenida con 0,1 mg/h de ranitidina. El tratamiento con pirenzepina durante 4 semanas (50-100 mg/día) causa una disminución de la producción ácida significativamente inferior a la obtenida tras 1.000 mg/día de cimetidina o 300 mg por día de ranitidina. La telenzepina, el compuesto más reciente, muestra una potencia 10 veces mayor que la pirenzepina para actuar sobre receptores tisulares M_1 y entre 3 y 10 veces superior en su capacidad inhibitoria de la secreción ácida gástrica. La administración conjunta de anticolinérgicos selectivos y antagonistas H_2 consigue reducciones de la producción ácida superiores a las logradas con cada uno de estos agentes por separado. La sequedad de boca es el efecto adverso más frecuente (14 %), el estreñimiento aparece en el 3 %, mientras que la visión borrosa se manifiesta en el 1 % de los pacientes tratados con 100 mg/día y entre el 5 y el 6 % de los que reciben 150 mg/día. En general, el aumento de la dosis de 100 a 150 mg/día no produce mayor incidencia de efectos adversos, salvo en el caso de la visión borrosa. El volumen de efectos adversos con la telenzepina está mucho menos definido, aunque el perfil es parecido.

2. Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos, en particular la **trimipramina,** mejoran los índices de cicatrización con cifras ligeramente inferiores, e incluso iguales, a las obtenidas con antagonistas H_2. El mecanismo de acción no está claro. La trimipramina es capaz de inhibir la secreción ácida basal y, en algunos casos, la estimula. Los antidepresivos tricíclicos tienen actividad anticolinérgica y cierto grado de actividad antagonista H_1 y H_2; sin embargo, en el caso de la trimipramina son dudosas ambas acciones. Este desconocimiento de su actuación y su moderada actividad antisecretora convierte a estos compuestos en una alternativa puramente teórica, sin utilización clínica habitual salvo en casos en que no se tenga acceso a otras alternativas farmacológicas.

3. Antagonistas de la gastrina

Se ha descrito un gran número de sustancias que funcionan como antagonistas de la gastrina o, por su gran similitud estructural, de colecistocinina. Entre ellos se incluyen derivados del ácido glutarámico **(proglumida),** análogos del triptófano **(benzotript),** análogos de las benzodiazepinas **(L365, 260),** fragmentos del terminal carboxilo o derivados estructurales de la molécula del péptido original. Todos estos compuestos inhiben en mayor o menor medida la interacción de la gastrina con su receptor. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos controlados que demuestren su eficacia en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, por lo que no pasan de representar una posibilidad teórica sin utilidad práctica en la actualidad.

E. ANTIÁCIDOS

En esta clásica familia farmacológica se incluye un grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, base de su acción terapéutica, es neutralizar el ClH tras reaccionar con él en la luz gástrica. Con la comercialización de los modernos antisecretores, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de fondo de las enfermedades relacionadas con el ácido. Aun así, su limitada toxicidad junto con un elevado grado de automedicación les permite continuar desempeñando un papel importante en el control sintomático de estas entidades patológicas.

Desde un punto de vista químico se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (aluminio y magnesio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes. Sin embargo, su clasificación más habitual se apoya en criterios farmacocinéticos y clínicos: el grado de absorción gastrointestinal y las posibles alteraciones sistémicas derivadas de este hecho. Antes de comentar los aspectos generales de estos fármacos y debido a las marcadas diferencias entre cada uno de los compuestos, se expondrán de forma individual los más importantes.

1. Bicarbonato sódico

Antiácido absorbible de empleo no recomendable en clínica, pero con un uso popular, y médico, todavía importante en España. Es la sal de un ácido débil (ácido carbónico) y una base fuerte (hidróxido sódico). Es muy soluble y reacciona de forma inmediata con el ácido clorhídrico de la siguiente forma:

$$CO_3HNa + ClH \rightarrow ClNa + CO_2 + H_2O$$

Tiene un intenso y rápido poder neutralizante (tabla 45-3), aunque debe administrarse a dosis elevadas y repetidas. Puede producir hipernatremia y la pérdida del CO_2 es la responsable de alcalosis sistémicas, incluso en tratamientos no muy prolongados. Alcaliniza la orina y predispone a la litiasis renal fosfática. A dosis convencionales eleva con gran rapidez el pH intragástrico a valores de 7-8, lo que explica lo inmediato del alivio sintomático tras su ingesta. Sin embargo, su efecto es de corta duración y se asocia a molestias difusas por la existencia de gases en el tubo digestivo y una posible sobrecarga sistémica de sodio, por lo que ha sido sustituido por otros agentes con menos efectos adversos.

2. Carbonato cálcico

La reacción entre el ácido y el carbonato de calcio tiene lugar en los siguientes términos:

$$CO_3Ca + 2\ ClH \rightarrow Cl_2Ca + CO_2 + H_2O$$

Tabla 45-3. Capacidad de neutralización, pH y capacidad adsorbente de sales biliares mostrada por distintos antiácidos

Producto	mEq/g	pH	Capacidad adsorbente de sales biliares a pH = 3
Bicarbonato sódico	12	8,1	100 ± 1
Carbonato sódico	20	9,4	98 ± 5
Hidróxido de aluminio	39	8,5	97 ± 1
Hidróxido de magnesio	34	10,4	99 ± 1
Carbonato de bismuto	5	8,5	—

Antiácido muy potente (tabla 45-3) y de acción rápida, pero la posibilidad de producir alcalosis y el incremento posterior en la secreción de ClH (efecto rebote) cuestionan su uso prolongado sobre todo en pacientes con función renal alterada. El efecto rebote se debe a los iones calcio, los cuales, una vez absorbidos, tienen la capacidad de estimular la célula parietal, facilitar la liberación de gastrina y potenciar la acción secretagoga de distintos estímulos fisiológicos. Reacciona con los iones fosfato, carbonato y bicarbonato que se encuentran en el intestino formando sales insolubles, muy poco absorbibles.

3. Hidróxido de aluminio

Es el único antiácido trivalente y seguramente, el más empleado. Insoluble en agua y anfótero, reacciona con el ácido de forma lenta según el esquema siguiente:

$$Al(OH)_3 + 3\ ClH \rightarrow Cl_3Al + 3\ H_2O$$

Junto a su efecto neutralizador de la acidez gástrica (tabla 45-3), los antiácidos que contienen sales de aluminio poseen cierto efecto citoprotector. Aunque el mecanismo responsable de esta actuación no es bien conocido, se cree que pueden actuar mediante una estimulación de la síntesis de proteínas o algún efecto directo sobre la resistencia de la capa moco-bicarbonato.

Su administración causa estreñimiento, pues relaja la musculatura del tracto gastrointestinal y tiene una acción astringente sobre las proteínas del bolo alimenticio. En el intestino delgado, los iones aluminio reaccionan y forman fosfatos insolubles que condicionan una menor absorción de fósforo y por ello se emplea para reducir los niveles plasmáticos de este ion metálico en pacientes con insuficiencia renal aguda. En cuadros de *insuficiencia renal crónica* sus acciones sobre los fosfatos justifican su empleo en la prevención del hiperparatiroidismo secundario (v. cap. 57). Sin embargo, un exceso de estos antiácidos en individuos con insuficiencia renal crónica, sobre todo si lo simultanean con una dieta baja en fósforo, conduce a una osteomalacia desencadenada por una hipofosfatemia no detectada y la desmineralización esquelética compensadora. El consumo de antiácidos que contienen aluminio también se ha relacionado con el denominado *síndrome de depleción de fósforo*. Este cuadro es de rápida aparición, pudiendo ocurrir en los primeros 4-7 días después de instaurar el tratamiento y está caracterizado por la posible aparición de hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipercalciuria, dolor óseo, debilidad muscular, parestesias, convulsiones, anorexia y malestar general.

Aunque tradicionalmente se definía a los compuestos de aluminio dentro del grupo de los antiácidos no absorbibles, se ha demostrado cierto nivel de absorción intestinal. Su consumo duplica los niveles plasmáticos de aluminio y multiplica por cinco su concentración urinaria, una situación que sólo se prolonga entre 1 y 3 semanas tras cesar el tratamiento. La ingesta simultánea de ácido cítrico aumenta 50 veces la absorción del aluminio ingerido con antiácidos y potencia el aumento de sus niveles plasmáticos. La toxicidad del aluminio ha sido relacionada con casos de encefalopatía, sobre todo en pacientes sometidos a diálisis renal, o con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la probabilidad de que el metal ingerido con los antiácidos pueda determinar la aparición de estas alteraciones parece remota y ha de ser considerada una posibilidad que reitera la necesidad de un uso cuidadoso de estos compuestos en pacientes con insuficiencia renal.

4. Compuestos de magnesio

El **hidróxido de magnesio (leche de magnesia)** es el más rápido de los compuestos no absorbibles. Su potencia antiácida es moderada (tabla 45-3). Reacciona con el ácido gástrico de la siguiente forma:

$$Mg(OH)_2 + 2\ ClH \rightarrow Cl_2Mg + 2\ H_2O$$

El **trisilicato de magnesio** es la sal magnésica del ácido mesotrisílico y reacciona con el ácido de la siguiente forma:

$$2\ MgO_3SiO_2 + 4\ ClH \rightarrow 2\ Cl_2Mg + 3\ SiO_2\ (4\ H_2O)$$

Comparado con el hidróxido de aluminio, su capacidad neutralizante es sólo una tercera parte de éste y su velocidad de reacción mucho más lenta. El **óxido de magnesio** se convierte en hidróxido dentro del estómago. De forma similar a lo que ocurría con el calcio, los iones magnesio reaccionan con los iones carbonato y fosfato que se encuentran en el intestino delgado formando sales insolubles muy poco absorbidas. Aun así, casi el 15 % del magnesio ingerido como antiácido se absorbe y, puesto que es excretado por el riñón, su acumulación es causa de serios trastornos en pacientes con insuficiencia renal. Muestra una acción laxante y llega a producir diarreas en más del 75 % de los pacientes tratados con las dosis más altas, consecuencia del efecto osmótico de las sales de magnesio y una posible acción liberadora de colecistocinina. Sin embargo, es escasa la importancia de estos procesos diarreicos.

5. Compuestos de magnesio y aluminio

El **magaldrato** es un complejo magnésico-alumínico en forma de gel y, por lo tanto, insoluble en agua, estructurado en un reticulado en capas superpuestas que, aunque posee características diferenciales, tradicionalmente se incluye dentro de los antiácidos. El **almagato** es otro ejemplo de molécula que contiene complejos magnésico-alumínicos con gran éxito en nuestro mercado.

6. Posología y administración de los antiácidos

Su acción requiere la existencia permanente del compuesto en el estómago, de ahí que el efecto de una sola dosis sea pasajero y dependiente de la velocidad del vaciado gástrico. Tomada en ayunas, el efecto dura 15-20 min, pero administrada 1 hora después de las comidas llega a durar 3-4 horas. Por este motivo, en circunstancias especiales está indicada la administración permanente de una solución de antiácido y, en general, es menos eficaz administrar cantidades grandes, pero poco frecuentes, que cantidades pequeñas a intervalos menores. Para evitar los efectos generales se recomienda la utilización exclusiva de los antiácidos no sistémicos, como las sales de magnesio y aluminio. Sólo esporádicamente o en situaciones muy breves pueden utilizarse los sistémicos. La mayor potencia y mejor aplicabilidad de las suspensiones condiciona su preferencia por el clínico.

La eficacia de un antiácido se expresa en términos de su *capacidad neutralizante* que se determina por el método de añadir un exceso de ClH 1 N al antiácido que debe evaluarse, titulando el exceso de ácido con NaOH 0,5 N hasta un pH final de 3,5, que representa el 99 % del ácido neutralizado. En términos de materias primas, la capacidad neutralizante individual de los antiácidos se recoge en la tabla 45-3. Sin embargo, los preparados comercializados casi siempre son mezclas de diversos antiácidos que buscan una armonía entre las propiedades farmacológicas de los diferentes componentes. La capacidad neutralizante de una especialidad farmacéutica no puede ser deducida a partir de la teórica de las materias primas de la formulación, pues lo impide la heterogeneidad de la fórmula y el propio proceso galénico de elaboración. Existe una enorme variabilidad en la capacidad neutralizante de las especialidades comercializadas, incluso entre las que contienen cantidades equivalentes de principios activos; igualmente hay una escasa relación entre el precio de un preparado antiácido y su capacidad neutralizante (tabla 45-4). La disparidad entre los diferentes preparados impide presentar pautas regladas de dosificación y cada régimen terapéutico con antiácidos tiene un gran contenido empírico, que se ajusta a la capacidad neutralizante individual del producto empleado.

Tabla 45-4. Comparación de algunas especialidades médicas antiácidas

Antiácido (fabricante, lote)	Capacidad neutralizante *in vitro*[a]	Dosis que contiene 280 mEq de capacidad neutralizante		
		Dosis	Coste	Contenido en sodio[b]
A) Suspensiones	mEq/ml	ml	Ptas.	mEq
Alcalinos Vita (Vita, V-1)	23,7 ± 0,8	59,1	92	4,4
Almax (Almirall, T-6)	18,9 ± 1,1	74,1	206	2,7
Maalox (Rover, T-103)	18,6 ± 0,7	75,3	161	3,9
Alugelibys (Ibys, V-3)	15,7 ± 0,8	88,9	85	3,0
B) Comprimidos	mEq/comp.	Comp.	Ptas.	mEq
Maalox (Rover, T-103)	21,4 ± 1,2	13,1	138	2,4
Gelodrox (Gelos, T-25)	14,9 ± 1,1	18,8	103	2,2
Winton (Sterwin, T-3)	14,5 ± 0,6	19,3	135	2,6
Alugelibys (Ibys, V-6)	12,6 ± 0,3	22,2	104	1,5
Pepsamar (Sterwin, R-271)	11,4 ± 0,5	24,6	139	2,4
Ervasil (Sustancia, T-6)	6,8 ± 0,2	41,2	182	7,3
C) Polvos	mEq/3,3 g	Cuch.	Ptas.	mEq
Gelodual (Gelos, V-21)	65,3 ± 2,4	4,3	48	1,5
Alugelibys (Ibys, T-10)	64,5 ± 6,4	4,3	98	1,1
Gelotricar (Gelos, T-3)	60,2 ± 5,4	4,6	28	43,5
Mosil (Tilfarma, T-2)	48,0 ± 3,1	5,8	147	2,2
Gelodrox (Gelos, T-3)	44,2 ± 2,6	6,3	44	3,9
Secrepat (Liade, P-1)	38,7 ± 2,7	7,2	38	6,6
Silimag (Faes, T-10)	35,6 ± 2,1	7,8	65	11,0
Mabogastrol (Mabo, T-8)	30,0 ± 1,7	9,3	74	157,4
Alubifar (Gamir, V-26)	14,5 ± 0,8	19,3	380	32,9

Según los precios vigentes en 1995.
Actualizado y modificado con permiso de Martí-Bonmatí et al, 1986.
[a] Determinada por volumetría según USP XIX.
[b] Determinado por fotometría.
Comp.: comprimidos; Cuch.: cucharada (3,3 g).

Tabla 45-5. Interacciones farmacológicas con antiácidos

Fármaco	Agente con el que interacciona	Resultado
Ácido valproico	Hidróxidos de magnesio y aluminio	Posible incremento en los niveles del fármaco
Ácido acetilsalicílico	Carbonatos de magnesio y aluminio	Facilita la disolución de las formas de administración sólidas y acelera la obtención de niveles plasmáticos efectivos
Anticonceptivos orales	Gel de hidróxido de aluminio	Posible disminución en la actividad por adsorber los anticonceptivos
Cloroquina	Carbonato cálcico y trisilicato de magnesio	Disminuye la biodisponibilidad
Clorpromazina	Geles de hidróxido de magnesio o aluminio	Reduce la concentración sérica y urinaria
Cimetidina	Hidróxido de magnesio y/o aluminio	Disminuye la concentración plasmática máxima
Digoxina	Hidróxido de magnesio y aluminio; trisilicato de magnesio	Datos conflictivos referentes a una posible disminución en su absorción
Fenitoína	Casi todos los antiácidos	Disminución en la concentración plasmática (faltan pruebas en estudios de duración prolongada)
Isoniazida	Hidróxido de aluminio	Disminuye los niveles plasmáticos máximos y el área bajo la curva
Litio	Bicarbonatos y otros álcalis	Disminuye los niveles plasmáticos por aumentar la eliminación urinaria
Penicilamina	Hidróxidos de magnesio y aluminio	Absorción disminuida
Prednisona	Hidróxidos de magnesio y aluminio	Absorción disminuida
Procainamida	Fosfato de aluminio	Biodisponibilidad disminuida
Quinidina	Varios antiácidos	No existe acuerdo en la literatura y resultados conflictivos
Sulfato ferroso	Bicarbonato sódico y carbonato cálcico	Reducción en la concentración plasmática de hierro
Tetraciclinas	Varios antiácidos	Absorción disminuida secundaria a quelación con los metales de los antiácidos
Teofilina	Hidróxidos de magnesio y aluminio	Reducción en los niveles plasmáticos por debajo de los valores terapéuticos

En algunas especialidades aparecen otros componentes junto a los antiácidos. Se propone que el **ácido algínico** produce una «espuma» capaz de transportar el antiácido hacia el esófago, formando al mismo tiempo una barrera que previene el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, la importancia y utilidad terapéutica de este compuesto no ha podido ser confirmada. La **simeticona** es un derivado antiespumante de la silicona. Reduce la tensión superficial y su papel terapéutico, pese a atribuírsele un teórico efecto antigás, es muy discutible.

7. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia de los efectos adversos causados por antiácidos es reducida aunque de mayor frecuencia que los causados por antagonistas H_2, aunque su escasa importancia explica su libre dispensación. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son los más habituales; destacan la acción astringente cuando el componente mayoritario es aluminio y el efecto laxante cuando predominan los compuestos de magnesio, por lo que la mayoría de los preparados comerciales intentan prevenir estas acciones combinando ambos. Si aun así persiste la manifestación de cualquiera de estos trastornos, se pueden obviar intercalando en la medicación dosis individuales del componente con el efecto contrario (v. cap. 4).

El hoy infrecuente *síndrome de leche y alcalinos* (hipercalcemia, alcalosis y elevación de creatinina sérica) puede aparecer tras la ingesta crónica de preparados que contienen calcio o bicarbonato. La sobrecarga sódica que acompaña la ingesta prolongada de algunos antiácidos ya ha sido comentada. La depleción de fósforo debido a la capacidad adsorbente del hidróxido de aluminio sobre los fosfatos es rara y puede soslayarse añadiendo a la dieta suplementos de fosfatos. Es necesario también recordar que, al igual que cualquiera de los antisecretores, los antiácidos al ocasionar cambios en el pH intragástrico, determinan modificaciones en la absorción y en la biodisponibilidad de un gran número de sustancias (tabla 45-5). Aunque es escasa la trascendencia clínica real de estas modificaciones, se debe evitar administrar antiácidos con aquellos fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico o, si esto no es posible, hay que someter a estos pacientes a una vigilancia más estrecha.

F. FÁRMACOS PROTECTORES DE LA MUCOSA

Estos fármacos son útiles en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido; sin embargo, se muestran inferiores a los modernos inhibidores de la secreción ácida, tanto en términos de eficacia (porcentaje de cicatrizaciones y rapidez con que se consigue) como en el control de la sintomatología dolorosa que acompaña a estos procesos, por lo que han sido relegados al tratamiento de casos aislados en los que la utilización de antisecretores no está aconsejada. Donde su uso continúa teniendo cierta vigencia es en la profilaxis de las lesiones de la mucosa gastroduodenal producidas por AINE, aunque también en este caso la inhibición de la secreción ácida goza de mayor preferencia.

1. Sales de bismuto coloidal

1.1. Composición y mecanismo de acción

Existen distintos compuestos de utilización clínica: **subsalicilato de bismuto, subcarbonato, subnitrato,** etc. El **dicitrato tripotásico de bismuto** es el único fármaco con bismuto comercializado en España como protector de la mucosa. De escaso poder antiácido, es soluble en agua, pero sus moléculas forman una disolución coloidal (fig. 45-7). Si existe un medio ácido, se quela a los aminoácidos y glucoproteínas del nicho ulceroso, por los que tiene gran afinidad. Forma un coágulo blanquecino insoluble que se une tenazmente a la superficie ulcerada (una propiedad no compartida por todas las sales de bismuto), de la cual no puede ser eliminada al mezclarse con el contenido gástrico, o por la peristalsis, y evita la actuación de los distintos agentes agresivos.

Esta precipitación comienza con un pH de 5, es máxima con valores de pH de 2,5-3, y si baja a niveles de pH = 1 o inferiores, el precipitado se redisuelve. Aunque el pH gástrico está a menudo por debajo de los niveles óptimos de precipitación, se propone que los aminoácidos y otras sustancias básicas que se hallan en el nicho ulceroso serían capaces de «tomar» hidrogeniones por protonación, elevando así el pH local y favoreciendo la precipitación selectiva en la superficie ulcerosa. La utilización simultánea de antiácidos potentes, por sus efectos sobre los niveles de pH, está contraindicada teóricamente, pero no existe ninguna otra limitación alimentaria conocida capaz de modificar su efectividad.

Las sales de bismuto ejercen una actividad antibacteriana frente al *H. pylori*, aunque se desconoce el mecanismo de esta acción (v. G). Además, parece que incrementa la síntesis de prostaglandinas por la mucosa gástrica y aumenta la producción de bicarbonato. Por último, al igual que los primitivos compuestos de bismuto, tiene actividad antipéptica y se une a las sales biliares, acciones que refuerzan la efectividad de su comportamiento antiulceroso.

1.2. Características farmacocinéticas

Sólo una pequeña parte del bismuto administrado es absorbida (entre el 1 y el 2 %) y la mayor parte se elimina con las heces. En sangre circula unido a proteínas y su concentración plasmática oscila entre 10 y 20 µg/l, muy por debajo de los valores tóxicos mínimos que se sitúan en 100 µg/l. El tipo de sal de bismuto determina el porcentaje de absorción y su administración conjunta con antisecretores determina un incremento muy significativo en los niveles plasmáticos de bismuto, hecho que se atribuye a un aumento en la absorción del metal. Su semivida plasmática es de 5 días y alrededor del 97 % del total absorbido se excreta por la orina. Pasa a los tejidos, sobre todo al riñón, donde alcanza valores 10 veces superiores a los que hay en hígado y huesos. En la cavidad oral y en el colon, la actuación de las bacterias sobre las sales de bismuto origina compuestos que tiñen de negro la boca y las heces.

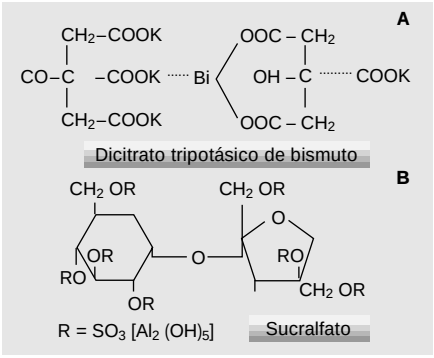


Fig. 45-7. Fórmulas estructurales del dicitrato tripotásico de bismuto y del sucralfato.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

Con la dosificación recomendada, son muy escasos los efectos secundarios: cambios en la coloración de las heces y oscurecimiento de la lengua. Sin embargo, el miedo a los fenómenos tóxicos y no consideraciones sobre su mayor o menor eficacia ha motivado cierta aprensión por el médico a tratar la úlcera con el dicitrato tripotásico de bismuto. La encefalopatía tóxica por bismuto, descrita cuando se ingieren otros compuestos del metal en dosis elevadas (hasta 20 g de bismuto por día), es una posibilidad muy remota en el uso del dicitrato tripotásico de bismuto por su peculiar naturaleza química y farmacocinética, y no existe ningún caso descrito de toxicidad humana. No obstante, conviene emplear este fármaco con precaución y no usarlo de manera prolongada (más de 8 semanas) en pacientes con insuficiencia renal o durante el embarazo.

2. Sucralfato

2.1. Composición y mecanismo de acción

Es una compleja sal de sacarosa, sulfato e hidróxido de aluminio (fig. 45-7). Tras su ingestión oral y en contacto con un pH gástrico bajo, se polimeriza y origina una pasta pegajosa cargada negativamente que se adhiere de modo selectivo a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso, cargadas positivamente, formando una barrera protectora que impide la actuación del ácido y la pepsina sobre la zona lesionada. Se une también a la mucosa sana, pero su afinidad por ella es 6 veces menor que aquélla por las zonas lesionadas.

Su actuación como formador de barreras tiene varias peculiaridades: *a)* necesita valores bajos de pH para precipitar (3,5-4), alcanzando su máximo efecto a pH = 1,5 mientras que a pH = 2 su polimerización no es completa; *b)* si bien no cumple todos los requisitos para ser considerado un antiácido, tiene cierto efecto neutralizante, y *c)* impide la hidrólisis péptica de las proteínas de la zona lesionada por tener capacidad de adsorber la pepsina y compite con esta enzima por su sustrato, inhibiendo, por lo tanto, su actividad.

Además de su efecto formador de barreras, el sucralfato parece que provoca otros efectos protectores sobre la mucosa gástrica. Adsorbe la bilis y disminuye la absorción de algunos ácidos biliares, tiene un efecto trófico sobre la mucosa gástrica, incrementa el flujo sanguíneo mucoso y previene los lesivos sobre la microcirculación, facilita la acumulación de factores de crecimiento en las zonas lesionadas de la mucosa gástrica, activa los macrófagos localizados en la mucosa facilitando su participación en la formación de tejido de granulación en las zonas lesionadas, incrementa la formación de factores endógenos protectores de la mucosa como el NO o algunas prostaglandinas y, por último, estimula la secreción de bicarbonato y moco por la mucosa gástrica.

2.2. Características farmacocinéticas

Como es muy polar y poco soluble, sólo se absorbe el 3-5 % de la dosis y esto se elimina por la orina sin ser modificado. El resto permanece en la luz gastrointestinal donde ejerce una acción tópica que durará unas 5 horas y se excreta con las heces. Con una pauta convencional con sucralfato, la absorción de aluminio es similar a la observada durante el tratamiento con hidróxido de aluminio y aunque más del 98 % del metal se elimina con las heces, en individuos con función renal normal la excreción urinaria de aluminio se incrementa unas 10 veces. La administración simultánea de antiácidos disminuye mucho la efectividad del sucralfato, porque eleva el pH gástrico, hecho aún más importante en este fármaco que en el bismuto coloidal por su mayor dependencia de dicho factor. Si la sintomatología ulcerosa lo exige, se deben administrar 1 hora antes o después del sucralfato.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

Es muy bien tolerado; menos del 4 % de los pacientes describen reacciones adversas y son muy pocos los casos en que es necesario interrumpir el tratamiento. La manifestación más frecuente es el estreñimiento y pueden aparecer otros síntomas inespecíficos, como sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales difusas, vértigo y erupciones cutáneas. Se ha descrito excepcionalmente la posibilidad de un bezoar gástrico o de hipofosfatemia. Los niveles plasmáticos de aluminio se incrementan en forma dosis-dependiente en los pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis, habiéndose descrito en estas situaciones varios casos de intoxicación por aluminio.

El tratamiento con sucralfato obliga a reajustar la dosis de muchos fármacos al modificar su absorción y biodisponibilidad; entre otros, ciprofloxacino, norfloxacino, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina, aminofilina, vitaminas liposolubles, tetraciclinas o warfarina. Es conveniente que no coincida la administración de sucralfato con la de estos fármacos y si no hay otra posibilidad, es necesario que exista por lo menos un período de 2 horas entre las tomas de cada uno de ellos. La absorción de cimetidina y ranitidina se ve ligeramente disminuida al administrar sucralfato, pero esta interacción es irrelevante.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Véase I, G.

3. Análogos de las prostaglandinas

Los aspectos más generales de la fisiología y la farmacología de estas sustancias ya han sido revisados en el capítulo 20. Las más importantes a nivel gástrico son la PGE_1 y la PGE_2, y la prostaciclina (PGI_2), que desempeñan un gran papel en la defensa mucosa frente a la agresión, como se pone de manifiesto con la elevada incidencia de lesiones mucosas gastrointestinales que acompañan a la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINE (v. cap. 22). Son sintetizadas de forma continua y aumentan su producción en respuesta a la lesión. Su administración farmacológica determina marcados efectos protectores frente a las acciones lesivas de un número elevado de agentes ulcerógenos. En el territorio mucoso actúan como vasodilatadores, incrementan la producción de moco y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular tras una agresión. La brevedad de acción de los compuestos naturales ha promovido el desarrollo de análogos sintéticos con mayor duración de acción: el **misoprostol** y el **rioprostil,** como derivados de la PGE_1, y **arbaprostil, emprostil** y **trimoprostil,** como derivados de la PGE_2. Sólo el misoprostol está comercializado en España.

Desde un punto de vista molar, los derivados prostaglandínicos son los inhibidores de la secreción ácida más potentes que se conocen. Esta acción es producto de su interacción con un receptor específico localizado en la membrana de la célula parietal cuya activación determina una inhibición de la adenililciclasa. Dosis en el intervalo de microgramos son capaces de inhibir la secreción ácida basal, así como la estimulada por histamina o pentagastrina, o por la comida, aunque la duración de estos efectos es limitada. Tanto el misoprostol como el emprostil, el análogo más potente y con mayor duración de acción, consiguen una reducción en la producción ácida durante 24 horas comparable a la obtenida con 600 mg de cimetidina, aunque menor a la lograda con 150 mg de ranitidina. Aunque se resalta su eficacia como protectores de la mucosa, la efectividad clínica de los análogos prostaglandínicos casi siempre se consigue con dosis que también son antisecretoras y, por ejemplo, en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal la administración de dosis bajas, con efecto exclusivamente citoprotector, no mejora los resultados clínicos obtenidos con placebo. El misoprostol se absorbe con rapidez y se desesterifica en su ácido libre, que es el responsable de su acción terapéutica. Su semivida es de 20-40 min y se excreta principalmente por orina.

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. El inicio del tratamiento suele acompañarse de movimientos intestinales descoordinados, que normalmente no progresan y hacen innecesario su tratamiento. La incidencia de diarrea varía, según el compuesto y la dosis, entre el 4 y el 38 %. La intensidad es dosis-dependiente, estando ocasionada por el incremento en la motilidad gastrointestinal y por el aumento en la secreción intestinal de fluidos y electrólitos. Su incidencia disminuye con la administración del fármaco tras las comidas y evitando el tratamiento simultáneo con antiácidos que contengan magnesio. También puede provocar calambres abdominales y contracción uterina con posibilidad de abortos; por ello, no deben ser empleados en gestantes y deben extremarse las precauciones en mujeres en edad fértil. A las dosis recomendadas, y administrados por vía oral, no modifican la presión arterial ni la frecuencia cardíaca, estando

aún en estudio sus efectos sobre la agregación plaquetaria y la función de otros tejidos.

Su principal aplicación terapéutica es la profilaxis de la úlcera gastroduodenal en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (v. G, 5).

4. Acexamato de cinc

Presenta una efectividad antiulcerosa similar a la mostrada por los antagonistas H_2. Su mecanismo de acción es múltiple: inhibe la secreción ácida de forma moderada, protege de los efectos lesivos de los AINE, estimula la producción de moco o prostaglandinas y modula la respuesta vascular. El acexamato de cinc se absorbe poco y tiende a concentrarse en la parte más superficial de la mucosa gastroduodenal. Tras dosis orales repetidas se incrementan los niveles plasmáticos de cinc, pero estos incrementos son poco importantes y desaparecen 24 horas después de cesar la medicación. Por ello, su toxicidad a dosis terapéuticas es muy escasa y no se ha demostrado tampoco que tenga ningún efecto teratógeno. La dosis es de 600-900 mg/día (v. I, G).

G. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Aun siendo una enfermedad debida básicamente a trastornos de la motilidad, la secreción ácida gástrica tiene gran importancia patogénica y su inhibición constituye el modelo terapéutico más rentable, tanto para la remisión de los síntomas y la curación de la esofagitis (tratamiento de la fase aguda) como para evitar la recidiva (tratamiento de mantenimiento). En general, el resultado del tratamiento guarda relación con el efecto antisecretor que se consiga, lo que depende del fármaco que se use, la dosis y la pauta de administración. En la tabla 45-6 se exponen las pautas terapéuticas más habituales y sus resultados, tanto en la fase aguda como en el tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, la eficacia de un modelo terapéutico difiere según la gravedad de la esofagitis. Si se emplean antihistamínicos H_2, deberán ser usados a dosis plenas (1-1,6 g/día de cimetidina, 300-450 mg/día de ranitidina, 40 mg/día de famotidina y 300 mg/día de nizatidina). Los inhibidores de la ATPasa-H^+/K^+ en conjunto resultan más eficaces; el omeprazol se emplea a la dosis de 20-60 mg/día y el lansoprazol a la dosis de 30-60 mg/día.

2. Úlcera gastroduodenal

Los objetivos del tratamiento son conseguir la remisión rápida de los síntomas, promover la cicatrización de la lesión y evitar la recidiva, anulando la posibilidad de que se desarrollen complicaciones. El tratamiento con fármacos antisecretores resulta muy eficaz ya que consigue el alivio de los síntomas muy rápidamente y la cicatrización de las lesiones. Además, el mantenimiento del tratamiento después de cicatrizada la lesión, por lo común a la mitad de la dosis, disminuye, aunque no anula, la tasa de recidiva y las complicaciones. En la tabla 45-7 se muestra la eficacia comparada de los diversos grupos farmacológicos en el tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica, las dosis comúnmente utilizadas y la tasa de posibles recidivas.

Debe tenerse en cuenta, además, la participación patogénica del *Helicobacter pylori*; su erradicación es considerada en la sección H.

3. Síndrome de Zollinger-Ellison

La hipersecreción ácida característica de este síndrome es la responsable del desarrollo de las úlceras (90-95 %), síntomas de reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica

Tabla 45-6. Pautas terapéuticas habituales en el control de la esofagitis por reflujo gastroesofágico

	Antiácidos	Antagonistas H_2	Inhibidores de la bomba de protones
Fase aguda	Consumo a demanda en situaciones puntuales. No se ha demostrado eficacia real en el control sintomático ni tampoco que mejoren la evolución del proceso	Dosis altas y frecuentes consiguen el control sintomático de los casos leves, pero no curan la esofagitis. Tras 6-8 semanas de tratamiento, sólo mejora entre el 30 y el 65 % de los pacientes con cuadros de gravedad leve o moderada. Si la gravedad es mayor, el nivel de eficacia disminuye aún más	Fármacos de elección. Tratamientos de 8 semanas con omeprazol (20-60 mg/día) o lansoprazol (30-60 mg/día) consiguen tasas de desaparición sintomática y curación cercanas al 100 %
Tratamiento de mantenimiento	No aconsejables, sólo para control sintomático puntual	Eficacia limitada. Por año recidiva más del 60 % de los pacientes mantenidos de forma continuada con dosis plenas	Fármacos de elección. Con dosis de 20 mg/día de omeprazol sólo existe el 10-20 % de recidivas al año

Tabla 45-7. Pautas terapéuticas para el control farmacológico del brote agudo de la úlcera gastroduodenal

	Antiácidos	Antagonistas H_2	Inhibidores de la bomba de protones	Dicitrato tripotásico de bismuto	Sucralfato	Análogos de las prostaglandinas
Úlcera duodenal	Sólo se emplean para el tratamiento puntual de los síntomas. Consumo a demanda. Hay datos sobre su superioridad frente a placebo, pero son menos efectivos que los antisecretores. Además, las dosis requeridas para lograr niveles aceptables de cicatrización producen una alta incidencia de efectos adversos	Cualquiera de ellos a dosis plenas consigue la cicatrización del 70-80 % de las úlceras a las 4 semanas y del 85-95 % a las 8 semanas. No está totalmente demostrado que la administración de una dosis única nocturna mejore los resultados obtenidos cuando el fármaco se reparte en dos dosis	Consiguen una remisión sintomática más rápida y mayor velocidad de cicatrización que los antagonistas H_2. Tras 2 semanas de tratamiento con omeprazol (20-40 mg/día) o lansoprazol (30 mg/día) se obtienen tasas de cicatrización superiores a las conseguidas con dosis convencionales de antagonistas H_2 que representan un índice de ganancia terapéutica del 22 %; ésta se reduce al 12 % tras 4 semanas de tratamiento y continúa disminuyendo conforme se alarga éste. No hay pacientes refractarios al efecto de estos fármacos y su posible fracaso obliga a revisar el diagnóstico o evaluar la existencia de características farmacocinéticas particulares del paciente	Consigue tasas de cicatrización superiores al 80 % tras tratamientos de 4 semanas con dosis de 480 mg/día. Aunque estos valores son similares a los obtenidos con antagonistas H_2, la desaparición del dolor suele ser más lenta	Se administran cuatro tomas diarias de 1 g antes de las comidas o dos tomas de 2 g, con resultados parecidos con ambos regímenes. Muestra niveles de eficacia similares a los antagonistas H_2, con una tasa de cicatrizaciones del 75 % a las 4 semanas. No se ha confirmado que tenga un efecto beneficioso sobre la cicatrización ulcerosa en pacientes fumadores	Los derivados de las prostaglandinas de la serie E no tienen eficacia cuando son empleados a dosis no antisecretoras. Utilizados a dosis más altas, ya antisecretoras, los resultados tras 4 semanas de tratamiento con arbaprostil (400 µg/día), emprostil (70 µg/día) y misoprostol (800 µg/día) indican una eficacia inferior a la obtenida con antagonistas H_2 en la úlcera duodenal y similar a aquéllos en la úlcera gástrica. Alivian poco el dolor ulceroso, con efectos claramente inferiores a los antisecretores o al de los antiácidos
Úlcera gástrica	Similar a lo explicado para la úlcera duodenal	Eficaces, pero necesitan plazos más largos de tratamiento. La tasa de cicatrización es del 50-60 % a las 4 semanas y del 80-90 % a las 8-12 semanas	También mejoran los resultados de los antagonistas H_2, aunque la ventaja es menor que en la úlcera duodenal. Frente a pautas convencionales con antagonistas H_2, la ganancia terapéutica a las 4 semanas con 20 y 40 mg/día de omeprazol es del 16 y del 21 %, respectivamente. A las 8 semanas, con 20 mg/día, es del 12 %	Resultados similares a los de los antagonistas H_2	Con dosis similares a las empleadas para el control de la ulceración duodenal iguala la eficacia de los antagonistas H_2	

(25-60 %) y diarrea (30-50 %). La disminución eficaz de la secreción ácida consigue la remisión de los síntomas, debiéndose llegar a valores inferiores a 10 mEq/h o incluso por debajo de 5 mEq/h si existe esofagitis por reflujo. Los fármacos más eficaces son los inhibidores de la bomba de protones con los que es muy infrecuente la refractariedad. La dosis inicial de omeprazol y lansoprazol es de 60 mg/día en una sola toma. Si se requieren dosis mayores para inhibir la secreción a los niveles deseados, se aconseja dividirlas en dos dosis.

4. Lesiones gastroduodenales por estrés

El uso de agentes neutralizantes o inhibidores de la secreción ácida para prevenir las lesiones y la hemorragia se basa en la implicación patogénica que se otorga a la secreción gástrica, a pesar de que no se la considera un factor primario en la mayoría de los casos. Diversos estudios demuestran que la incidencia de hemorragias evaluada por criterios distintos disminuye mediante la profilaxis con agentes antisecretores. Los antiácidos se deben administrar en dosis frecuentes para mantener elevado el pH intragástrico (> 3,5-4). Son inconvenientes la incomodidad de esta pauta y los efectos secundarios. Los antihistamínicos H_2 han sido los fármacos habitualmente utilizados; se propone el uso de infusión continua IV en lugar de bolo, ajustando la dosis a la necesidad de mantener el pH en el intervalo indicado. Si no son suficientes, se puede recurrir al omeprazol. Es también útil el sucralfato que, al no alcalinizar el pH del jugo gástrico, no propicia el sobrecrecimiento bacteriano en el estómago, con menor riesgo de neumonía nosocomial.

5. Gastropatía por AINE

El 25-30 % de los pacientes que consumen AINE crónicamente presentan síntomas digestivos, en su mayoría gastroduodenales (v. cap. 22). En el 30 % no hay lesiones, en el 50 % existen erosiones pequeñas y petequias, y en el 5-30 %, úlcera demostrada endoscópicamente. Sin embargo, es pobre la asociación entre síntomas y existencia de lesiones. En pacientes con sintomatología, en el 20 % no se descubren lesiones endoscópicas, en el 50 % las lesiones son leves (erosiones y petequias), y úlcera en el 30 %. Mientras que en los no sintomáticos, el 50 % presenta una endoscopia normal, el 45 % sufre lesiones leves y úlcera en el 5 % o menos. El riesgo de sufrir hemorragia digestiva se sitúa entre el 2,2 y el 13,7 %, con un valor central entre 4 y 5.

Tratamiento de los síntomas. Aunque no existen pruebas formales de que los síntomas siempre tienen que ver con la secreción ácida, se aconseja administrar antihistamínicos H_2, con una mejoría en el 80 % (pero la respuesta al placebo es también alta, 50 %).

Tratamiento de las lesiones. Las lesiones leves tienden a la curación espontánea al suspender el AINE; si éste se mantiene por necesidad, también pueden curarse con la acción de los antihistamínicos H_2. Si se trata de una úlcera gastroduodenal, la retirada del AINE junto con la terapia antiulcerosa convencional consigue la cicatrización; si no se retira el AINE, se dificulta la cicatrización. Las úlceras gástricas son más resistentes a los antihistamínicos H_2 que al omeprazol.

Profilaxis. El objetivo primordial es evitar no sólo la aparición de lesiones de importancia clínica sino, muy especialmente, las complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente. Los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones gastroduodenales por AINE son: la edad superior a 60 años, el sexo femenino, el consumo concomitante de corticoides y los antecedentes de enfermedad péptica o de algún episodio de hemorragia o perforación. Los antihistamínicos H_2 a dosis completas (p. ej., ranitidina a la dosis de 150-300 mg/día) previenen las lesiones duodenales, pero no superan el placebo en las gástricas; se desconoce el efecto de dosis superiores a las convencionales. El misoprostol a dosis altas (800 µg/día) previene las lesiones gástricas y duodenales, pero los efectos secundarios son frecuentes (diarrea y contracciones uterinas en caso de embarazo); dosis más bajas tienen menor eficacia. Se hace preciso seleccionar a los pacientes de riesgo para establecer la profilaxis por razones de operatividad y relación coste/beneficio. El misoprostol puede ser agente de primera línea, sobre todo en caso de úlcera gástrica; la ranitidina es mejor tolerada y está indicada en pacientes con antecedentes de úlcera duodenal que han respondido favorablemente a los antihistamínicos H_2. La información con omeprazol es limitada, pero puede ser tan eficaz como los otros fármacos, y será el que se utilice si éstos fracasan.

El sucralfato no ha mostrado buena eficacia profiláctica. El acexamato de cinc (300 mg/día) es superior al placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales de pacientes reumáticos tratados con AINE.

6. Hemorragia digestiva alta

Se piensa intuitivamente que los antisecretores, al aumentar el pH, pueden contrarrestar algunos de los factores responsables de la hemorragia; de hecho, es habitual la administración de antihistamínicos H_2 y antiácidos en el tratamiento inicial de la hemorragia digestiva alta, pero no está demostrada su eficacia real para cohibir la hemorragia activa, evitar el resangrado y reducir la mortalidad. No obstante, algunos estudios son ligeramente positivos en favor de los antihistamínicos H_2, sobre todo en caso de úlcera gástrica. Los resultados con el omeprazol tampoco son convincentes.

H. ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI*

El objetivo del tratamiento frente al *H. pylori* es conseguir la *erradicación* total del microorganismo y no su

simple eliminación o *aclaramiento.* La obtención de la erradicación es definida arbitrariamente como la incapacidad para detectar el germen por técnicas histológicas o microbiológicas un mes después de dejar el tratamiento. Por el contrario, hablamos de aclaramiento del *H. pylori* si esta imposibilidad para detectar el germen se produce exclusivamente en el período de tratamiento farmacológico o durante el mes siguiente a su administración. Este margen de tiempo que distingue a ambas definiciones está determinado porque a las 4 semanas de finalizar el tratamiento, si no se ha erradicado el germen, reaparece con una actividad elevada. En los países desarrollados, tras este período de tiempo y salvo situaciones muy particulares, la tasa de reinfección es inferior al 1 % por año.

Para asegurar la erradicación del *H. pylori* no sólo es importante la elección del fármaco, sino también la dosis y el tiempo de administración. Hay que estar seguro de su actividad antimicrobiana y mejorar su efectividad mediante la asociación a otros agentes farmacológicos que potencien su acción.

1. Fármacos empleados

1.1. Antiulcerosos

El **bismuto** es el único fármaco clásico que cuenta con propiedades para aclarar el germen a corto plazo, pudiendo erradicarlo hasta en el 10 % de los casos. Tiene acción bactericida máxima a los 30-60 min de la ingesta y decae a las 4 horas. Es activo tópicamente y produce la degradación bacteriana cerca de la superficie, pero no en las foveolas.

El **omeprazol** y el **lansoprazol** poseen actividad antimicrobiana *in vitro,* pero su mecanismo de acción no está aclarado. La monoterapia con omeprazol logra aclarar, pero no erradicar, la bacteria. Se ha visto que el germen no coloniza en medios con hipoacidez, como en pacientes con gastritis crónica atrófica, ya que se dificulta la acción ureasa bacteriana. Sin embargo, el mayor efecto de los inhibidores de la bomba de protones consiste en mejorar la acción de los antibióticos, en especial de la amoxicilina, al mantener valores de pH intragástrico superiores a 5 con los que es máxima la actividad antimicrobiana de estos fármacos. Los **antagonistas H_2** no producen ni supresión ni erradicación del *H. pylori*, pero son utilizados junto a terapias erradicadoras para aliviar los síntomas ácido-dependientes.

1.2. Antibióticos

El *H. pylori* muestra una alta susceptibilidad *in vitro* a gran número de antimicrobianos, pero la eficacia *in vivo* de la mayoría de estos agentes es sorprendentemente baja. Esto es consecuencia de que el germen vive en la capa de moco que recubre la mucosa gástica y es relativamente difícil que los antibióticos alcancen allí las concentraciones requeridas para ejercer una correcta acción bactericida. Además, influyen parámetros que no son valorados habitualmente cuando se plantea una terapia antibiótica en otros tejidos, como son el pH y el grosor de la capa de moco, la secreción ácida gástrica o el contenido alimenticio.

La **amoxicilina** es estable en medio ácido, pero ejerce su máxima acción a pH = 7. Tras la ingesta oral, alcanza su máxima concentración en la mucosa antral a los 30 min y mantiene su efecto durante 6 horas. Administrada por vía parenteral no alcanza en el moco una concentración suficiente para erradicar la bacteria.

El **metronidazol** y el **tinidazol** tienen alta actividad frente a *H. pylori in vitro*. Su acción no depende del pH gástrico y tienen una semivida de 8-12 horas. El inconveniente es el alto número de resistencias primarias y secundarias que se desarrollan a estos fármacos.

Entre los macrólidos destaca la **claritromicina.** Este agente bacteriostático es ácido-estable y se absorbe bien, con mayor penetración y menores efectos secundarios que la **eritromicina.** El *H. pylori* es muy sensible *in vitro* a la acción de las **tetraciclinas** y no se han descrito resistencias; sin embargo, su actuación *in vivo* aún es objeto de estudio.

2. Pautas de tratamiento

Aunque la indicación de erradicar el *H. pylori* es evidente, la pauta indicada para conseguirla es motivo de constante controversia al no existir una combinación ideal. Para considerar aceptable una pauta, se le exige una tasa de erradicación superior al 90 %.

No se deben emplear los antibióticos aislados porque ningún fármaco administrado individualmente ha superado el 25 % como tasa de erradicación. La combinación de dos agentes, normalmente sales de bismuto con algún antibiótico, conseguía niveles de erradicación superiores a los de la monoterapia, pero sin sobrepasar el 50 % por término medio. Estas cifras aumentan hasta el 95 % cuando se combinan 3 antimicrobianos (bismuto, tetraciclinas y metronidazol) y un antisecretor (omeprazol). Aunque eficaz, este régimen terapéutico presenta una elevada incidencia de efectos adversos, superior al 30 %, y es incómodo para el paciente por el elevado número de tabletas que tiene que ingerir. Además, aparecen resistencias al tratamiento con metronidazol en el 10-20 % de los pacientes en países desarrollados y en el 80 % en los países en desarrollo, y en estos pacientes, la triple terapia es efectiva sólo en el 30-60 % de los casos. Otros factores que influyen en el fracaso terapéutico son el pretratamiento previo con omeprazol, la edad avanzada, la úlcera gástrica y el grado de inflamación de la gastritis. Por todo ello se ha buscado una pauta más simple y con menos efectos secundarios: omeprazol y dos antibióticos (claritromicina y amoxicilina) durante 2 semanas, con los que se han logrado tasas de erradicación entre el 90 y el 96 %. Se está estudiando la posibilidad de tratamientos de una semana para facilitar el cumplimiento del paciente.

II. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

1. Secreción pancreática

La secreción pancreática exocrina consiste en unos 1.500-2.000 ml de líquido alcalino compuesto por las enzimas proteolíticas tripsina y quimotripsina, amilolíticas (amilasa), lipolíticas (lipasa), bicarbonato, agua y electrólitos. Las enzimas proteolíticas son segregadas de forma inactiva y se activan por acción de la enterocinasa de la mucosa intestinal. El vago estimula la secreción pancreática durante la fase cefálica y transmite la activación refleja provocada por la estimulación mecánica de la pared gástrica. El medio ácido que se vacía en el duodeno libera **secretina** para estimular la secreción pancreática de agua y electrólitos; los polipéptidos, los aminoácidos y los ácidos grasos provocan la liberación de colecistocinina (CCK) en la mucosa intestinal y generan la producción de enzimas pancreáticas. Cuando el pH del contenido intestinal desciende por debajo de 4, la lipasa es inactivada de forma irreversible y la quimotripsina, en grado algo menor.

2. Objetivos de la terapéutica sustitutiva

Cuando la capacidad exocrina del páncreas desciende por debajo del 10 % de la secreción normal, aparecen fenómenos de mala digestión, con pérdida de grasas y proteínas (esteatorrea y azotorrea, respectivamente). Esta insuficiencia pancreática aparece en el curso de la pancreatitis crónica, fibrosis quística (v. cap. 43), carcinoma pancreático, resección pancreática, etc. El objetivo en estos casos es suplir por medios exógenos la carencia de enzimas de la secreción exocrina.

Se calcula que en una comida la secreción posprandial es de unas 100.000 U de lipasa por hora. Por consiguiente, el objetivo mínimo que debe cubrirse será proporcionar unas 10.000 U de lipasa por hora. En estas circunstancias óptimas, suponiendo que no se produzca inactivación alguna de las enzimas administradas, las necesidades en una comida serán de 25.000 a 40.000 U de lipasa y de 1.600 a 3.200 U de quimotripsina. Sin embargo debe tenerse en cuenta que parte de la lipasa ingerida puede ser inactivada durante su paso por el estómago, debido al pH (< 4). Por este motivo, no es sorprendente que la eficacia de los preparados enzimáticos se mejore con la inhibición farmacológica de la producción ácida. La terapéutica enzimática sustitutiva con extractos de páncreas de cerdo o de buey presenta una serie de características:

a) Existe una gran diferencia en contenido enzimático, pureza y calidad de los diversos preparados comerciales; éstos además presentan diversas formas galénicas: polvo, comprimidos, grageas, cápsulas, etc. La eficacia digestiva, pues, es muy variable de un preparado comercial a otro; con algunos es tan bajo que habría que administrar varias docenas de comprimidos al día para llegar a tener la eficacia deseada. Por consiguiente es imprescindible consultar la riqueza enzimática de cada preparado, cuyo orden de importancia es: lipasa, tripsina-quimotripsina y amilasa.

b) La dosificación debe ajustarse a cada paciente, valorando la eficacia mediante el análisis de las heces, la sintomatología digestiva y el estado nutricional.

c) Dado el peligro de inactivación por el pH ácido del estómago, es conveniente asociar alguna medida protectora; éstas pueden ser: asociación de antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones; administración del preparado inmediatamente antes de la ingesta, y protección con cubierta entérica.

3. Fármacos y función pancreática

Para valorar la insuficiencia del páncreas exocrino y controlar la eficacia de los suplementos pancreáticos se emplean dos tipos de fármacos: el **dilaurinato de fluoresceína,** para explorar la actividad lipásica, y la **bentiromida** (ácido N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoico) (fig 45-8), para explorar la actividad de la quimotripsina. El dilaurinato de fluoresceína es hidrolizado en el intestino por la arilesterasa lipasa pancreática; se valora la cantidad de fluoresceína que queda libre. La bentiromida es hidrolizada por la quimotripsina pancreática dejando libre el ácido p-aminobenzoico (PABA). Éste se absorbe en el intestino, es

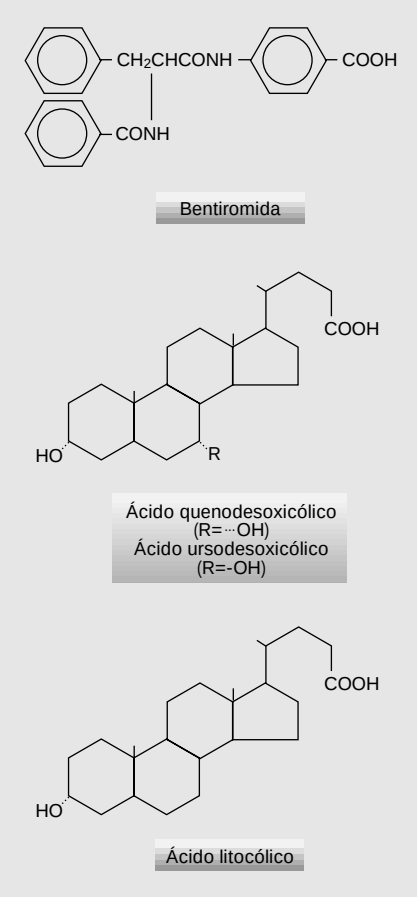


Fig. 45-8. Fórmulas de la bentiromida y los ácidos cólicos.

conjugado en el hígado y es eliminado por la orina, donde se cuantifica. No se necesita intubación intestinal. Puede dar resultados falsos negativos si la insuficiencia pancreática es ligera o moderada y falsos positivos si existen problemas de absorción intestinal de PABA, insuficiencia hepática o renal o vómitos. Como reacciones adversas pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, cefalea o un aumento transitorio de las pruebas de función hepática. Además puede desplazar el metotrexato de su unión a proteínas plasmáticas. Como el método analítico no distingue entre el PABA y otras arilaminas, durante 3 días antes de la prueba se debe suspender toda administración de paracetamol, lidocaína, procaína, procainamida, cloranfenicol, sulfamidas y tiazidas. Igualmente se suspenderán las ciruelas y los suplementos enzimáticos y vitamínicos que puedan contener PABA.

III. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN BILIAR

1. Secreción biliar y litogénesis

La secreción biliar está compuesta por agua, iones, pigmentos biliares, sales biliares, colesterol y fosfolípidos en proporción adecuada para que no se produzca precipitación de alguno de sus componentes. La importancia de la secreción estriba en su papel facilitador de la digestión de grasas y de la absorción de sustancias lipídicas, y en su papel eliminador de productos farmacológicos, metabolizados o no. La composición de ácidos biliares está formada por los ácidos quenodesoxicólico (38-54 %), cólico (26-39 %), desoxicólico (16-33 %) y cantidades mínimas (< 5 %) de ácido litocólico y ursodesoxicólico. Forman sales sódi-

cas y conjugadas con los aminoácidos glicina y taurina. La síntesis de cada ácido biliar está controlada por la composición del conjunto de ácidos biliares, por su influencia sobre las enzimas limitantes de la velocidad de síntesis: la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa) para la síntesis de colesterol y la colesterol-7α-hidroxilasa para los ácidos biliares.

El colesterol es insoluble en agua, pero se mantiene en solución micelar en la bilis por la acción detergente combinada de las sales biliares y los fosfolípidos. La mayoría de los cálculos biliares en el mundo occidental está compuesta por cristales de colesterol monohidrato, ya que la bilis formada está saturada, e incluso sobresaturada, de colesterol. Los pacientes con cálculos de colesterol tienden a disponer de un depósito de ácidos biliares circulantes más pequeño que los normales y ello influye significativamente ya que la secreción hepática de sales biliares es un reflejo práctico del tamaño de ese depósito y del número de circulaciones enterohepáticas con que el depósito se mueve en 24 horas. La secreción de fosfolípidos guarda estrecha relación con la secreción de sales biliares. Por lo tanto, cuando esta secreción desciende la bilis segregada por el hígado está más saturada en colesterol que cuando la secreción de ácidos biliares es alta.

No se conoce la causa inicial de que los formadores de cálculos tengan un depósito reducido de sales biliares, pero con frecuencia muestran una disminución de la enzima limitante de la velocidad de síntesis: la colesterol-7α-hidroxilasa, presente en el microsoma hepático. No se conoce si esta reducción es consecuencia de un defecto primario o si es secundaria a un proceso de inhibición en *feed-back* provocado por la mayor rapidez con que el depósito de sales biliares recircula y llega al hígado.

El colesterol de la bilis tiene diversos orígenes. Sólo el 20-30 % proviene de nueva síntesis en el hígado y depende, por lo tanto, de la actividad de la HMG-CoA-reductasa; el resto deriva fundamentalmente de la fuente de lipoproteínas plasmáticas y, en menor grado, del colesterol de la dieta. Es posible que, aun siendo éste su origen último, la fuente más próxima sea el colesterol fijado a la membrana canalicular del hepatocito, que haya sido extraído en cierto modo por los ácidos biliares segregados activamente y expulsados a la luz del canalículo. Por lo tanto, en la enfermedad del cálculo de colesterol al parecer intervienen como mínimo dos factores: *a)* menor secreción de ácidos biliares, en particular del ácido quenodesoxicólico, como resultado de un menor tamaño de sus depósitos totales y *b)* mayor secreción de colesterol. Este segundo factor parece que predomina en la persona obesa. En el embarazo y en la mujer que toma anticonceptivos aparece en la bilis una mayor proporción de ácido cólico que de quenodesoxicólico, aumentando así su potencial litogénico, al tiempo que aumenta también la proporción de colesterol en relación con los ácidos biliares y los fosfolípidos.

La acción antilitógena farmacológica puede llevarse a cabo de dos maneras: *a)* reduciendo el índice de saturación del colesterol en la bilis segregada por el hígado, mediante administración oral de ácidos biliares dihidroxilados: ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico y *b)* inyección directa de solventes en los conductos biliares.

2. Ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico

El **ácido quenodesoxicólico** es el ácido 3α, 7α-dihidroxicolanoico, y el **ácido ursodesoxicólico** es su epímero 7β-hidroxi (fig. 45-8). El ácido quenodesoxicólico es el ácido biliar más abundante en la bilis, como se ha indicado antes. Tras la administración oral de cantidades elevadas de ambos compuestos, aumenta notablemente su concentración en la bilis, modificándose la relación entre los ácidos biliares y el colesterol.

2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Ambos reducen la secreción de colesterol biliar y modifican la solubilidad del colesterol. El ácido quenodesoxicólico puede inhibir la actividad del enzima HMG-CoA-reductasa, que controla la velocidad de síntesis del colesterol, reduciendo así la síntesis de colesterol, pero al parecer provoca, además, un cambio en el acoplamiento de las sales biliares con el colesterol en el canalículo hepático: el aumento de las sales biliares reduce la cantidad de colesterol vertido por las células hepáticas. El ácido ursodesoxicólico disminuye también la actividad de la HMG-CoA-reductasa, pero además reduce la absorción intestinal de colesterol, aumenta la actividad de la colesterol-7α-hidroxilasa y modifica el acoplamiento de las sales biliares con el colesterol en la membrana canalicular, con lo que se reduce la disponibilidad del colesterol para ser extraído de la célula hepática.

Actúan también *in vitro*. El aumento de la concentración de ácido quenodesoxicólico en la bilis reduce por sí mismo la saturabilidad del colesterol y promueve la disolución de los cálculos. El ácido ursodesoxicólico y sus derivados conjugados tienen menor actividad solubilizante, pero son capaces de formar una «mesofase» líquido-cristalina, merced a la cual la solubilización del colesterol puede continuar más allá de la solubilidad en equilibrio, por lo que su eficacia llega a ser similar a la del ácido quenodesoxicólico.

En conjunto, la acción litolítica se ejerce paulatinamente, siendo necesarios 6-24 meses para conseguir el efecto pleno. En el 20-30 % de los pacientes se consigue la disolución completa y en el 50-60 %, la disolución parcial. La acción es más completa cuanto más pequeños sean los cálculos, mayor pureza de colesterol tengan y menos obeso sea el paciente; por consiguiente, los cálculos que mejor responden son los radiolúcidos de un diámetro inferior a 5-10 mm. Es imprescindible que la vesícula y el cístico sean permeables y funcionantes para que el producto pueda llegar a la vesícula y mezclarse bien con el contenido. El ácido ursodesoxicólico suele aliviar los síntomas dispépticos que acompañan a la colelitiasis, hecho que puede deberse en parte a una acción antiespasmódica sobre la fibra muscular lisa del sistema biliar.

2.2. Características farmacocinéticas

Ambos ácidos se absorben muy bien por el tubo digestivo. Tienen un elevado aclaramiento hepático y se conjugan parcialmente con taurina y glicina. Son eliminados por la bilis, donde el ácido quenodesoxicólico llega a alcanzar la concentración del 70 % de los ácidos biliares y entran en la circulación enterohepática. En el caso del ácido quenodesoxicólico, una fracción alcanza el colon, donde puede irritar la mucosa, activar la adenililciclasa y producir diarrea; el ácido ursodesoxicólico no irrita la mucosa. Las bacterias rompen la conjugación y convierten el ácido quenodesoxicólico en ácido litocólico, y el ácido ursodesoxicólico en ácido 7-cetolitocólico y ácido litocólico. El ácido litocólico es reabsorbido y pasa al hígado donde es sulfatado en posición 3 y nuevamente conjugado; el sulfato de ácido litocólico es menos tóxico, poco soluble y más fácilmente expulsable. El ácido 7-ce-

tolitocólico también es reabsorbido y en el hígado puede convertirse en ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico.

2.3. Reacciones adversas

La más frecuente es la diarrea, por acción del ácido quenodesoxicólico sobre la mucosa del colon; lógicamente, su incidencia es mucho menor con el ácido ursodesoxicólico. El ácido litocólico en concentración alta puede ser potencialmente hepatotóxico, a menos que sea sulfatado; en un tercio de los pacientes tratados con ácido quenodesoxicólico se aprecia un aumento moderado de transaminasas sin otros signos de hepatotoxicidad; esto es menos frecuente con ácido ursodesoxicólico, quizá porque se forme menos ácido litocólico. Puede haber un aumento ligero de colesterol en plasma con ácido quenodesoxicólico (menos del 10 %) y reducción de la fracción de triglicérido. Aunque no se ha confirmado esta posibilidad, existe un riesgo teórico de que aumenten las complicaciones debidas al menor tamaño de los cálculos y más fácil movilización.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Es preciso administrar dosis óptimas para obtener la máxima capacidad de desaturación del colesterol: 15 mg/kg al día de ácido quenodesoxicólico y 8-10 mg/kg al día de ácido ursodesoxicólico. Actualmente, la tendencia es utilizar la combinación de ambos productos, reduciendo su dosis a la mitad, para evitar las posibles reacciones adversas de cada uno. Los cálculos de 5-10 mm tardan alrededor de un año en disolverse del todo y los de 15 mm hasta 2 años. Los obesos, que suelen tener unos niveles más altos de HMG-CoA-reductasa y tienden a segregar un exceso de colesterol en la bilis, necesitan dosis algo más altas, con lo que el riesgo de efectos secundarios será también mayor. Suspendiendo el tratamiento, puede haber recaída por neoformación de cálculos.

3. Disolventes de contacto

Son de aplicación directa mediante catéter y su uso es para pacientes sintomáticos con alto riesgo quirúrgico, o que rechazan la cirugía, en los que previamente se le habrá intentado sin éxito la disolución con ácidos biliares orales. El agente más empleado es el **metiléter-butiléter** (MTBE), 50 veces más rápido *in vitro* que el diglicérido de cadena corta **monooctanoína** al que ha desplazado.

4. Agentes coleréticos y colagogos

Las sustancias *coleréticas* aumentan la cantidad de secreción biliar, a menudo por modificación de la composición biliar. Tienen acción colerética las propias sales biliares y algunos monoterpenos cíclicos derivados de plantas. Es conocido el **rowachol,** producto que contiene seis monoterpenos: mentol (32 %), metona (6 %), pineno (17 %), borneol (5 %), canfeno (5 %) y cineol (2 %). Junto a su acción colerética posee acciones espasmolíticas y una moderada capacidad de acelerar la velocidad de disolución de los cálculos biliares. El mentol es capaz de reducir la síntesis de colesterol y la actividad de la HMG-CoA-reductasa y de aumentar la concentración biliar de lípidos totales.

Las sustancias *colagogas* facilitan la expulsión de la bilis, suelen ser fármacos que estimulan el peristaltismo intestinal y, simultáneamente, contraen la vesícula biliar. Entre ellos se encuentran el sulfato de magnesio y otras sales y diversos productos de plantas a las que se atribuyen también propiedades coleréticas. Con frecuencia se asocian a teofilina o alguno de sus derivados, así como a anticolinérgicos con el fin de facilitar la relajación del esfínter de Oddi. Es difícil objetivar el valor real de estos productos y en qué grado su eficacia no se debe al efecto puramente sintomático, secundario a la acción espasmolítica.

5. Inhibidores de la absorción de sales biliares: resinas de intercambio iónico

Son sustancias fuertemente básicas que, al poseer gran avidez por aniones, fijan los ácidos y las sales biliares. Las más utilizadas son la **colestiramina** y el **colestipol,** cuyas acciones y propiedades se analizan en el capítulo 55. En la enfermedad digestiva se utilizan para: *a)* reducir el intenso picor que se origina en algunas hepatopatías biliares por acumulación de sales biliares en la piel y *b)* reducir la diarrea secundaria a las resecciones amplias de intestino, la cual se produce por la acción irritante de las sales biliares que, al no ser absorbidas, estimulan la peristalsis del intestino grueso.

IV. FARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Bajo la denominación de *enfermedad inflamatoria intestinal* se recoge una serie de trastornos de etiología desconocida caracterizados por la inflamación recurrente del tubo digestivo, cuyos cuadros más representativos son la *colitis ulcerosa* y la *enfermedad de Crohn*. Es necesario recalcar que la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal no está aclarada y, por consiguiente, su tratamiento es empírico; la gravedad del brote y el patrón clínico determinarán tanto la naturaleza del agente farmacológico que se debe utilizar como su vía de administración. Los **aminosalicilatos** y los **corticoides** constituyen las opciones farmacológicas más empleadas para reducir el componente inflamatorio del tracto gastrointestinal. Recientemente se ha iniciado el empleo de inmunosupresores como la 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina o metotrexato para mejorar la enfermedad inflamatoria intestinal resistente a corticoides. Sus resultados son preliminares y necesitan ser confirmados.

A. AMINOSALICILATOS

1. Características químicas y mecanismo general de acción

El término *aminosalicilato* engloba todos aquellos fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido **5-aminosalicílico** (5-ASA o **mesalazina**). El primero que se empleó fue la **sulfasalazina,** molécula que libera 5-ASA a nivel intestinal (fig. 45-9). El 5-ASA no

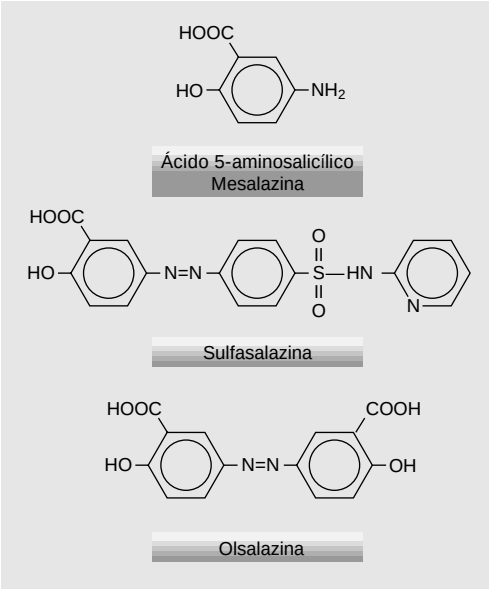


Fig. 45-9. Estructura de diversos aminosalicilatos.

puede administrarse de forma libre porque se absorbería en las partes más proximales del intestino y no alcanzaría los territorios intestinales inflamados. La búsqueda simultánea de mayor eficacia terapéutica y menor incidencia de efectos adversos ha facilitado la aparición de nuevos aminosalicilatos, pero los avances se circunscriben únicamente al desarrollo de nuevas formulaciones galénicas, que no varían la naturaleza del principio activo original y se limitan a modificar las condiciones que determinan su liberación.

La base de la eficacia antiinflamatoria radica en la liberación de la molécula 5-ASA en el territorio intestinal afecto. Sin embargo, su mecanismo no está claramente delimitado y es posible que su actividad se deba a un conjunto de propiedades antiinflamatorias atribuibles a la molécula de 5-ASA ejercidas sobre diversos sistemas: *a)* inhibición de la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos); *b)* bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos de cadena corta; *c)* inhibición del reclutamiento de leucocitos; *d)* funciones inmunológicas, y *e)* eliminación de radicales libres y metabolitos de oxígeno reactivo, acción considerada actualmente la más decisiva.

2. Sulfasalazina

Fue el primer aminosalicilato empleado con éxito en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y continúa considerándose referencia válida frente a la cual deben compararse las preparaciones más recientes. Consta de una molécula de 5-ASA unida por un enlace de tipo «azo» a una molécula de sulfapiridina (fig. 45-9). La sulfapiridina es inactiva sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y actúa simplemente como transportador del 5-ASA, permitiendo que la combinación de ambos llegue intacta al colon donde las bacterias rompen el enlace «azo» y liberan el componente activo en la vecindad de la zona inflamada.

2.1. Características farmacocinéticas

Tras su administración oral se absorbe el 20-30 % en el intestino delgado (tabla 45-8), se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por todo el organismo sin cruzar la barrera hematoencefálica. Se elimina por bilis de forma intacta, aunque también se excreta un pequeño porcentaje por la orina. El 70-80 % restante llega al colon, donde será desdoblado en sus dos componentes. La sulfapiridina se absorbe lenta e incompletamente cuando se da como agente individual, pero se absorbe casi completamente cuando se libera a partir de la sulfasalazina; sufre metabolización hepática por un proceso de N-acetilación e hidroxilación y se elimina vía renal. Los niveles plasmáticos de sulfapiridina dependen del fenotipo de acetilador (rápido o lento, v. cap. 5) que presente el paciente y, aunque al parecer carece de efecto terapéutico, es responsable de algunas reacciones adversas que aparecen**.** Tanto la sulfasalazina como la sulfapiridina atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en la leche materna, pero no desplazan la bilirrubina y no se ha descrito ningún caso de *kernicterus* secundario a su administración. Ni el embarazo ni la lactancia al parecer son situaciones en que se considere necesario modificar las pautas de tratamiento con este producto.

El 25 % de la fracción 5-ASA liberada en el colon a partir de la sulfasalazina se absorbe y se metaboliza en el hígado, por acetilación mediante un proceso genéticamente independiente del fenotipo acetilador que presente el paciente, eliminándose a continuación por la orina. El 75 % restante queda en la luz colónica, siendo ésta la fracción responsable del efecto terapéutico. Se admite que 1 g de sulfasalazina origina 400 mg de 5-ASA intracolónicamente. La molécula 5-ASA debe penetrar en la célula epitelial para ejercer su efecto antiinflamatorio; una vez en el interior sufrirá metabolización por un proceso de acetilación irreversible generándose fundamentalmente acetil-5-ASA. Aunque no es aceptado universalmente, el acetil-5-ASA es considerado un metabolito inactivo, por lo cual el efecto antiinflamatorio de la molécula 5-ASA debe ejercerse antes del citado proceso acetilador.

2.2. Reacciones adversas

La mayoría aparece durante las primeras 4-6 semanas, siendo necesario, por lo tanto, extremar la supervisión clínica durante este período. Las molestias gastrointestinales, náusea, dolor de cabeza o anorexia son las más frecuentes y todas ellas están relacionadas directamente con los niveles plasmáticos de sulfapiridina. En los tres últimos casos, una simple disminución de la dosis consigue

Tabla 45-8. Resumen de las propiedades farmacocinéticas de la sulfasalazina y sus metabolitos (sulfapiridina y mesalazina) tras administración oral

	Sulfasalazina		Sulfapiridina		Mesalazina	
Fenotipo acetilador	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento
Absorción Biodisponibilidad	Muy poco absorbida en el intestino delgado		Completamente absorbida tras la división de la sulfasalazina		Pobremente absorbida tras la división de la sulfasalazina	
$C_{máx}$ (mg/l)	13		9-14	24-30	—	—
					Parece que experimenta acetilación presistémica. Se detecta Nam	
$t_{máx}$ (h)	2-9		14-17	15-17		
AUC (mg/l/h)	98		169	557		
Distribución Unión a proteínas (%)	99		50		—	—
C_{ss} (mg/l)	4-6		11	26-32	0,03 (Mes) 0,13 (Mes) 0,41 (Nam) 0,63 (Nam)	
Metabolismo	Seccionada en sus dos componentes por las bacterias intestinales		N-acetilada e hidroxilada en el hígado. El fenotipo acetilador es importante		Acetilación presistémica y sistémica. También circulación enterohepática	
Eliminación ($t_{1/2}$)	4-14 h		5-18 h		26-47 h	
Excreción	< 10 % sin modificar en orina; < 1 % en heces		Fundamentalmente por orina; < 10 % fecal y < 1 % biliar		Sobre todo por vía fecal. Lo que se absorbe se elimina por vía urinaria en forma acetilada	

AUC: área bajo la curva; $C_{máx}$: concentración máxima de fármaco en plasma; C_{ss}: concentración plasmática estable del fármaco; Mes: mesalazina; Nam: N-acetil-mesalazina; $t_{máx}$: tiempo para alcanzar la $C_{máx}$; $t_{1/2}$: tiempo medio de eliminación del plasma.

reducir o eliminar estos síntomas, mientras que el malestar gástrico puede ser controlado empleando formas galénicas de absorción entérica.

Las manifestaciones alérgicas leves (fiebre, rash cutáneo, etc.) no guardan relación con los niveles en plasma y pueden ser evitados en casi el 75 % de los casos mediante un proceso de desensibilización gradual. Esta práctica conlleva la retirada del fármaco, seguida de su reinstauración a dosis bajas (0,15-0,25 g/día), con aumentos progresivos (0,125 g/semana) hasta que se alcanza una dosis final de 2-3 g. Los cuadros moderados de hemólisis y neutropenia pueden ser revertidos disminuyendo la dosis, mientras que es necesario interrumpir el tratamiento en casos más graves de agranulocitosis, hemólisis, lesión hepatocelular o fibrosis pulmonar. Las deficiencias de ácido fólico, consecuencia de la inhibición competitiva por la sulfasalazina de la enzima folato-conjugasa localizada en la mucosa yeyunal, son eludibles administrando suplementos de ácido fólico. La exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente obliga a la supresión del tratamiento con sulfasalazina. También es necesario cambiar de fármaco cuando aparece infertilidad masculina, un cuadro reversible atribuido a la sulfapiridina y achacado bien a una disminución de la movilidad espermática o a la supresión de la espermatogénesis por un antagonismo del ácido fólico. También está indicado cesar el tratamiento en los pocos casos en que aparezcan otras reacciones de hipersensibilidad, como hepatitis, pancreatitis, neumonitis y neuropatías. Los individuos con un fenotipo de acetiladores lentos son más susceptibles a los efectos adversos de la sulfasalazina, en particular los relacionados con la dosis.

Ni el embarazo ni la lactancia son motivo de modificaciones en las pautas de tratamiento con sulfasalazina. No parece tener efectos teratogénicos. Todos ellos se pueden detectar en la leche materna, pero no tienen capacidad para desplazar a la bilirrubina y no se ha diagnosticado ningún caso de *kernicterus* relacionado con la administración de sulfasalazina.

3. Nuevos aminosalicilatos

La elaboración de nuevas fórmulas galénicas trata de: *a)* disminuir la incidencia de efectos adversos que aparecen con la sulfasalazina (5-55 %), a base de reducir o eliminar la sulfapiridina y *b)* mejorar la eficacia terapéutica incrementando lo más posible la concentración de 5-ASA a nivel intestinal. Además, teóricamente, la preparación 5-ASA ideal necesitaría presentar una mínima absorción sistémica, con permanencia de toda la dosis administrada en el intestino y, en consecuencia, una eliminación mayoritaria por heces. Los nuevos aminosalicilatos desarrollados pueden agruparse en dos grandes grupos: *a)* orales y *b)* de administración tópica. A su vez, el grupo de los 5-ASA orales se subdivide en: formas de liberación retardada; formas de liberación sostenida, y fórmulas con nuevas moléculas transportadoras y enlace azoico.

3.1. Aminosalicilatos orales

a) Preparados de liberación retardada. El estudio del perfil de los valores de pH a lo largo del intestino detecta un valor medio de 6,6 en el intestino delgado proximal y de 7,5 en el íleon terminal; mientras que a nivel cecal el pH desciende de nuevo hasta 6,4 debido a la fermentación bacteriana y a continuación vuelve a seguir un patrón de incremento continuo hasta alcanzar un valor de 7 a nivel del colon izquierdo. Para aumentar la selectividad del 5-ASA por una zona específica del intestino se han diseñado fórmulas 5-ASA con un recubrimiento capaz de disolverse sólo cuando el medio en el cual se encuentran alcanza un pH concreto. Existen preparados de 5-ASA cubiertos con una resina acrílica **(eudagrit-S)** que se disuelve a pH > 7. Estudios de liberación han demostrado que su disolución se inicia a la altura del íleon terminal, aunque la mayoría de la mesalazina se libera en el colon. Una tableta de 400 mg de estos compuestos consigue generar en la luz intestinal la misma cantidad de 5-ASA que 1 g de sulfasalazina.

Existen otros preparados donde el 5-ASA está tamponado con carbonato sódico y glicina, y recubierto por una resina acrílica diferente **(eudagrit-L),** la cual inicia el proceso de disolución a pH > 6, consiguiéndose la liberación tanto a nivel ileal como colónico.

b) Preparados de liberación sostenida. Aunque todavía no se ha comercializado en España, existe un preparado de liberación sostenida en que las moléculas de 5-ASA están protegidas con microesferas de etilcelulosa, lo cual permite la liberación del compuesto de modo continuo a lo largo de todo el intestino (liberación sostenida), de forma tiempo-dependiente y no relacionada con el pH de la luz intestinal. Esta fórmula libera aproximadamente el 50 % del compuesto en el intestino delgado y el 50 % restante en el colon, y no parece que se afecta por el tránsito intestinal rápido o la resección. Con las cápsulas de liberación sostenida se consigue mayor cantidad de compuesto en la luz intestinal siendo, por lo tanto, la eliminación fecal mucho mayor que la urinaria. Este aspecto es especialmente importante considerando que la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal.

c) Fórmulas con nuevas moléculas transportadoras y enlace azoico. La conjunción de la molécula 5-ASA con moléculas transportadoras inertes por medio de una unión «azo», degradable por la actuación bacteriana, representa otra estrategia teórica para hacer llegar el fármaco al lugar adecuado con una menor incidencia de efectos adversos atribuidos a sulfapiridina. No existen todavía fármacos comercializados de este grupo y los dos más citados, la **balsalazida** y la **ipsalazina,** se encuentran todavía en estudio.

La **olsalazina** está compuesta por dos moléculas 5-ASA unidas por un enlace «azo». Este dímero llega íntegro al colon donde la flora bacteriana libera las moléculas de mesalazina. Aunque era de esperar que una determinada cantidad de olsalazina liberara mayor cantidad de 5-ASA que la obtenida con una dosis similar de cualquier otro aminosalicilato y aunque la absorción sistémica de los fármacos con unión «azo» es muy baja, la concentración de 5-ASA alcanzada en la mucosa es reducida, hecho que sugiere que la liberación de 5-ASA es inferior a lo esperado, aunque no por ello dejan de demostrar eficacia en la terapéutica. La tabla 45-9 recoge brevemente algunos de los aspectos más importantes y diferenciadores de los aminosalicilatos orales, así como las dosis recomendadas para el tratamiento agudo y de mantenimiento con cada uno de los preparados descritos.

3.2. Formas tópicas

Los enemas (líquidos o en espuma) y los supositorios de mesalazina constituyen una de las formulaciones más ampliamente aceptadas para los pacientes con colitis ulcerosa distal (proctosigmoiditis y proctitis). Su administración consigue mayor concentración de fármaco en el lugar afecto, con una absorción de éste muy pequeña y una baja incidencia de efectos adversos.

Los enemas son suspensiones de 5-ASA, acidificadas para conseguir una disminución de la absorción a nivel colónico y protegidas con antioxidantes para solventar su alta capacidad oxidativa. Aunque la distribución alcanzada por el enema depende prioritariamente del volumen administrado, la distribución del 5-ASA a nivel colónico muestra cierto margen de variabilidad, pudiendo llegar hasta la flexura esplénica y, mucho menos frecuente, incluso hasta el colon ascendente. La cumplimentación por parte de los pacientes en la administración de los enemas puede estar comprometida por resultar de difícil administración o ser de retención dificultosa. La búsqueda de una forma galénica capaz de evitar este problema, manteniendo los niveles de eficacia, ha abocado a la síntesis y comercialización de espumas. Este preparado consiste en una pequeña cantidad de solución, que tras administración intrarrectal genera en la luz colónica un volumen mucho mayor de espuma.

3.3. Reacciones adversas

Más del 80 % de los pacientes con intolerancia o alergia a la sulfasalazina toleran otro aminosalicilato por vía oral o tópica. Este hecho subraya el papel crucial de la sulfapiridina en la mayoría de los efectos adversos descritos con la sulfasalazina. Con todo, entre el 10 y el 20 % de los enfermos sensibles a la sulfasalazina exhibirán una reacción similar cuando reciban un aminosalicilato diferente, poniendo de manifiesto que en ciertos casos el componente 5-ASA también es causante de efectos adversos (tabla 45-9).

Los nuevos aminosalicilatos no presentan los problemas de fertilidad descritos para la sulfasalazina y por ello son de primera elección para pacientes jóvenes que deseen tener hijos. Se ha descrito toxicidad renal con dosis de 3 g de 5-ASA, por lo cual deben administrarse con cautela en pacientes con problemas renales. Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas a los aminosalicilatos son muy variadas e incluyen, entre otras, pancreatitis, pericarditis, miocarditis y la exacerbación de la colitis subyacente. Los problemas hematológicos son muy raros.

La olsalazina produce en algunos pacientes (12-25 %) diarrea acuosa de carácter secretor, que puede adquirir suficiente entidad como para provocar el abandono de la terapéutica. Es dosis-dependiente y puede reducirse si se administra junto a las comidas. El mecanismo no es bien conocido; además de la posible interacción con la secreción de agua y electrólitos, la olsalazina disminuye en el íleon el transporte biliar dependiente de sodio de forma mucho más acusada que la molécula de 5-ASA, efecto que puede contribuir a la instauración de la diarrea. Las formas tópicas de administración pueden asociarse a irritación anal.

Tabla 45-9. Estrategias frente a los efectos adversos de la sulfasalazina

Reacciones adversas	Recomendaciones
Efectos adversos habituales	
Náusea, dolor de cabeza y anorexia	Cesar el tratamiento y reintroducir posteriormente utilizando dosis menores
Dispepsia	Emplear fórmulas con recubrimiento entérico
Reacciones alérgicas	
Rash y fiebre	Desensibilizar a los pacientes
Efectos hematológicos	
Hemólisis y neutropenia	Disminuir la dosis o cesar el tratamiento
Agranulocitosis	Cesar el tratamiento
Deficiencia de ácido fólico	Administrar ácido fólico
Infertilidad masculina	Cesar el tratamiento
Exacerbación de la colitis	Cesar el tratamiento
Reacciones de hipersensibilidad	
Neumonitis y hepatitis	Cesar el tratamiento
Pancreatitis y neuropatía	Cesar el tratamiento

De Esplugues et al, 1996, con autorización.

4. Aplicaciones terapéuticas

4.1. Colitis ulcerosa

Los salicilatos son muy útiles en las formas leves-moderadas; en las graves es preciso recurrir a los corticoides e incluso a los inmunodepresores (ciclosporina A, metotrexato, etc.). Para los brotes agudos se utiliza la sulfasalazina, 4 g/día por vía oral (6 g aumentan la eficacia, pero también la incidencia de reacciones adversas); conseguida la mejoría, se reduce la dosis a 2 g/día como dosis de mantenimiento. La mesalazina y la olsalazina son tan eficaces como la sulfasalazina y pueden causar menos reacciones adversas. La dosis de mesalazina por vía oral es de 3-4 g en el brote agudo y de 2 g para mantenimiento, por vía oral o en forma de enema. La olsalazina se usa a la dosis de 2 g/día, que puede bajar a 1 g/día durante el mantenimiento. En las proctitis y las proctosigmoiditis se administran enemas de mesalazina, 1-4 g en 100 ml; también son útiles los enemas de 5-ASA, que poseen mayor estabilidad. Los supositorios (500 mg/8 h durante 4 semanas) se utilizan en las proctitis más distales.

4.2. Enfermedad de Crohn

En los brotes leves/moderados de la enfermedad de Crohn de localización ileal o ileocolónica se emplea la mesalazina asociada a etilcelulosa (4 g) o el Eudagrit (2,4-3 g). En la actualidad se considera válido el tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas con mesalazina (2,4-3 g/día).

B. CORTICOIDES

La farmacología de los corticoides queda expuesta en el capítulo 52. La **prednisona** es el corticoide de administración oral más habitual en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras la **prednisolona,** la **metilprednisolona** y la **hidrocortisona** son las preparaciones parenterales más empleadas. La eficacia terapéutica de los corticoides sistémicos para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal aguda está fuera de toda duda, con remisión clínica entre el 60 y el 80 % de los pacientes, y su asociación con aminosalicilatos no potencia su eficacia. El empleo de corticoides administrados por vía sistémica para el tratamiento de mantenimiento no previene las recidivas y está acompañado de una elevada incidencia de efectos adversos. Los nuevos preparados de acción tópica, administrados en forma de enemas o espumas, muestran eficacia en el control de las formas más distales de la enfermedad y una sustancial reducción en la incidencia de efectos adversos. Estas fórmulas también pueden asociarse al tratamiento oral en las formas más extensas, así como administrarse profilácticamente en los pacientes con recidivas frecuentes. El **dipropionato de beclometasona,** también administrado de forma inhalada en los pacientes asmáticos, tiene una actividad antiinflamatoria cutánea 500 veces superior a la dexametasona; sin

embargo, sus efectos glucocorticoides son inferiores. El **tixocortol pivalato** es un derivado del cortisol que en estudios con voluntarios sanos no ha demostrado ninguna actividad glucocorticoide sistémica, con independencia de su administración oral o rectal. La **budesonida** es un glucocorticoide no halogenado relacionado estructuralmente con la 16α-hidroxiprednisolona cuya administración rectal también determina una escasa incidencia de efectos adversos sistémicos.

En el brote agudo de colitis ulcerosa se utiliza entre 0,6 y 1 mg/kg/día de prednisona, según la gravedad del brote, por vía oral en los casos moderados y por vía IV en los casos graves. En las proctitis y proctosigmoiditis se utilizan los preparados de acción tópica en forma de enemas, espumas o supositorios. La budesonida se usa en forma de enemas a la dosis de 2 mg/100 ml al día durante varias semanas. En la enfermedad de Crohn es útil la prednisona o prednisolona a la dosis de 0,75-1 mg/kg/día. La budesonida tópica se emplea a la dosis de 9 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

Baños JE, Bulbena O. Zinc compounds as therapeutic agents in peptic ulcer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11 (supl 1): 117-122.

Barradell LB, Faulds D, McTavish D. Lansoprazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1993; 44: 225-250.

Bayless ThM. Maintenance therapy for Crohn´s disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 299-302.

Esplugues JV, Barrachina MD, Beltrán B, Calatayud S, Whittle BJR, Moncada S. Inhibition of gastric acid secretion by stress: a protective reflex mediated by cerebral nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14839-14844.

Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo*. Pamplona: EUNSA, 1996.

Feldman M, Burton ME. Histamine$_2$-receptor antagonists. *N Engl J Med* 1990; 323: 1672-1680.

Freston JW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 232-233.

Gorbach SL. Bismuth therapy in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 863-875.

Greenfield SM, Punchard NA, Teare JP, Thompson RP. The mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 369-380

Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 344: 859-861.

Gugler R, Allgayer H. Effects of antiacids on the clinical pharmacokinetics of drugs: an update. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 210-219.

Hawkey CJ, Walt RP. Prostaglandins for peptic ulcer: a promise unfulfilled. *Lancet* 1986; 2: 1084-1086.

Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H_2-receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 218-236.

Martí-Bonmatí E, Cervera Casino P, Moreno Frigols JL. Estudio *in vitro* de la capacidad neutralizante y contenido en sodio de varias especialidades farmacéuticas antiácidas. *Farm Clin* 1986; 3: 324-330.

McCarthy DM. Sucralfate. *N Engl J Med* 1991; 325: 1017-1025.

Patel S. Wilde NI. Ebrotidine. *Drugs* 1996; 51: 974-980.

Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: The H,K ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305.

Shamburek RD, Schubert ML. Control of gastric acid secretion: Histamine H_2-receptor antagonists and H^+/K^+-ATPase inhibitors. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 527-550.

Shanahan F, Targan S. Medical treatment of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 1992; 43: 125-133.

Shin JM, Besançon M, Prinz C, Simon A, Sachs G. Continuing development of acid pump inhibitors: site of action of pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8(supl 1): 11-23.

Wilde MI, McTavish D. Omeprazole: an update of its pharmacology and therapeutic use in acid related disorders. *Drugs* 1994; 48: 91-132.

Wormsley KG. Safety profile of ranitidine: a review. *Drugs* 1993; 46: 976-985.

46

Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis

J. Flórez y *M. C. Sedano*

Diátesis trombótica y hemorrágica

La *hemostasia* constituye el mecanismo fundamental de defensa que tiene el organismo para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso. La activación de este proceso depende de la compleja interacción entre factores muy diversos: la dinámica del flujo sanguíneo, los componentes de la pared vascular, las plaquetas y ciertas proteínas del plasma y de los tejidos. El resultado fisiológico de esta interacción es la formación del *tapón hemostático* y del *coágulo sanguíneo,* constituidos por una acumulación inicial de *plaquetas* y por la formación de una malla de proteínas insoluble, la *fibrina,* que engloba a otros elementos formes de la sangre. La formación de fibrina se debe a la acción de una enzima proteolítica que alcanza un papel esencial, la *trombina.* Se requiere, al mismo tiempo, mecanismos que controlen o equilibren la formación de la fibrina. Para ello, el organismo dispone de dos líneas fundamentales de defensa: *a)* la inactivación o inhabilitación de la trombina en el propio plasma, por una serie de factores endoteliales y plasmáticos y *b)* el proceso de la *fibrinólisis* que evita el desarrollo indefinido del trombo, como consecuencia de la activación de una enzima fibrinolítica, la *plasmina.*

La pérdida del equilibrio entre todos estos mecanismos significa la aparición de cuadros patológicos: la *diátesis trombótica,* arterial o venosa según los condicionantes vasculosanguíneos que entren en juego, y la *diátesis hemorrágica.* En la diátesis trombótica predomina la actividad hemostática porque: *a)* hay incremento o facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo; *b)* hay deficiencia de los factores que contrarrestan la acción trombógena, o *c)* hay deficiencia de la actividad trombolítica. En la diátesis hemorrágica se encuentra deprimida la actividad coagulante porque: *a)* existe un déficit de los factores vasculosanguíneos que promueven la coagulación; *b)* están aumentados los factores que contrarrestan la acción trombógena, o *c)* se encuentra estimulada la actividad fibrinolítica. La moderna patología molecular de la hemostasia y la coagulación van identificando las alteraciones por exceso o por defecto que ocurren en los diversos factores y elementos activadores e inhibidores de la pared vascular, células sanguíneas y proteínas del plasma y de los tejidos, y que son causa de la aparición de cuadros trombóticos o hemorrágicos.

La formación del tapón, la coagulación y la fibrinólisis no son mecanismos independientes sino enmarañadamente relacionados entre sí, de forma que hay factores que, generados en una fase determinada, no sólo actúan en ella sino que pueden desencadenar la siguiente o influir de manera reforzadora o debilitadora sobre la anterior o sobre la siguiente. Además, existe una interrelación dinámica permanente entre el componente vascular, el sanguíneo celular, especialmente las plaquetas, y el sanguíneo humoral. A efectos didácticos, sin embargo, es útil mantener la distinción entre estos tres procesos y abordar la terapéutica farmacológica específica de cada uno de ellos a sabiendas de que, en procesos concretos, habrá que asociar fármacos correspondientes a grupos diferentes.

I. FARMACOLOGÍA DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

A. FUNCIÓN HEMOSTÁTICA DE LAS PLAQUETAS

1. Actividad plaquetaria y tapón hemostático

Las plaquetas cumplen diversas funciones biológicas, entre las que destaca su capacidad para iniciar la reparación de las lesiones vasculares internas y para iniciar y participar en el proceso de la coagulación. Para ello, las plaquetas desarrollan, en mayor o menor grado, según los casos, los siguientes procesos: *a)* adhesión a una superficie; *b)* agregación entre sí; *c)* liberación de productos endógenos, y *d)* iniciación y participación en la activación de la trombina.

La lesión de un vaso o de su superficie endotelial provoca el reclutamiento de plaquetas en la sangre circulante

que forman el tapón hemostático. Esto se debe a una serie de interacciones entre las plaquetas y la matriz subendotelial (adhesión plaquetaria) y de las plaquetas entre sí (agregación plaquetaria). El proceso inicial, la adhesión, y en contraste con la agregación, no requiere actividad metabólica por parte de la plaqueta, pero es el paso inicial para desencadenar la activación de las plaquetas, las cuales sintetizarán tromboxano A_2 (TXA_2) y segregarán el contenido de sus gránulos. Ambos fenómenos amplificarán la activación de la plaqueta y reclutarán más plaquetas, provocando de este modo el crecimiento del tapón.

La *adhesión* ocurre sobre la superficie vascular lesionada o sobre la superficie de un cuerpo extraño (p. ej., prótesis). Cuando la superficie vascular está lesionada, las plaquetas entran en contacto con elementos de la pared, fundamentalmente glucoproteínas que se encuentran en el subendotelio y en lesiones patológicas. Merced a la presencia de receptores de la superficie plaquetaria, se establecen puentes de fijación que constituyen el fenómeno de la adhesión (fig. 46-1). Varios de estos receptores pertenecen a la superfamilia *integrina* de receptores de adhesión que se encuentran en células muy diferentes. En la tabla 46-1 se indican los principales receptores plaquetarios responsables de la adhesión y la agregación, y las moléculas glucoproteicas que actúan como ligandos y ejecutan la adhesión. En circunstancias normales, el endotelio intacto oculta sus ligandos (p. ej., el factor von Willebrand, la fibronectina o el colágeno) en el subendotelio, impidiéndoles entrar en contacto con la plaqueta; lo harán cuando exista una lesión del endotelio vascular.

La adhesión plaquetaria provoca la *activación* de la plaqueta, si bien la activación también puede ser generada por diversos compuestos: adrenalina, 5-HT, vasopresina, angiotensina, ADP, trombina. El proceso de activación es muy complejo y en él intervienen numerosas cascadas de reacciones en las que participan procesos asociados a proteínas G (v. cap. 3), de fosfoinosítidos y de las fosfolipasas A_2 y C (v. más adelante). Entre las consecuencias originadas destacan la fosforilación de ciertas proteínas, la movilización del Ca^{2+} endógeno y la liberación de ácido araquidónico que termina convirtiéndose en TXA_2 (fig. 46-2). Todo ello provoca la reorganización de proteínas citosqueléticas, cambios morfológicos y formación de seudópodos. Estos procesos metabólicos provocados por la activación actúan de forma concertada para estimular la agregación de la plaqueta y la secreción de sus gránulos.

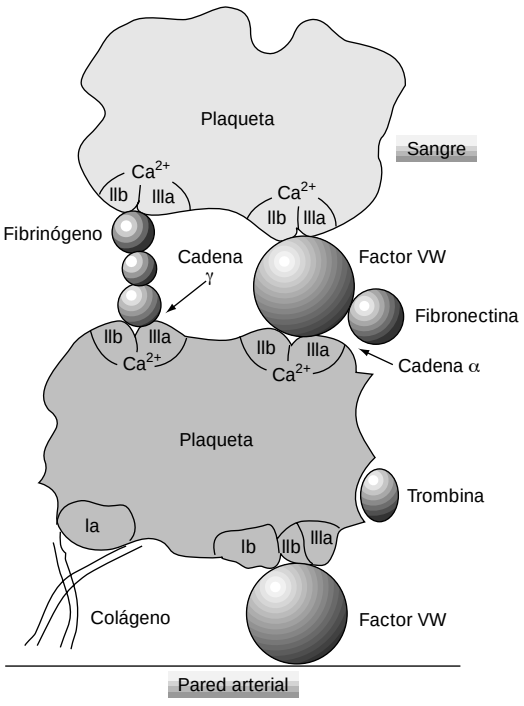


Fig. 46-1. Factores que intervienen en la adhesión y la agregación de plaquetas.

Tabla 46-1. Receptores y ligandos situados en la plaqueta

Receptor	Ligando al que se asocia
Integrinas	
GP Ia/IIa ($\alpha_2\beta_1$)	Colágeno
GP Ic ($\alpha_6\beta_1$)	Laminina
GP IcIIa ($\alpha_5\beta_1$)	Fibronectina
A_V/IIIa ($\alpha_V B_3$)	Vitronectina, fibrinógeno, factor de von Willebrand y trombospondina
GP IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)	Fibrinógeno, fibronectina, factor de von Willebrand y vitronectina
Otros	
GP Ib-IX	Factor de von Willebrand
GP IV	Trombospondina y colágeno

La *agregación* plaquetaria requiere la activación del complejo receptor glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), una integrina formada por las subunidades proteicas $\alpha_{IIb}\beta_3$. Este receptor presenta varias e importantes características: *a)* es específico de plaquetas y megacariocitos, donde se encuentra en grandes concentraciones (unas 50.000 moléculas por plaqueta); *b)* se mantiene oculto en la plaqueta inactivada; *c)* sale al exterior y se expone a la superficie en respuesta a la acción de varios agonistas fisiológicos, entre los que destacan el ADP, la adrenalina, la trombina, el colágeno y el TXA_2, y *d)* tiene capacidad para fijar diferentes glucoproteínas (p. ej., fibrinógeno, factor de von Willebrand, fibronectina, vitronectina y trombospondina), pero en condiciones fisiológicas es el fibrinógeno la principal proteína que se une bivalentemente a los receptores y establece los puentes de agregación entre plaquetas (fig. 46-1). La capacidad del receptor plaquetario para unirse a proteínas tan diferentes se basa en que todas ellas poseen la secuencia de aminoácidos 95-97 (Arg-Glu-Asp o RGD) y la 572-575 (Arg-Gly-Asp-Ser o RGDS), que actúan como elementos específicos de fijación al receptor.

De esta manera, *la exposición del receptor GP IIb/IIIa se convierte en la vía final común que termina en la agregación plaquetaria.* Todos los agonistas proagregantes son capaces de liberar ácido araquidónico merced a la activación de las correspondientes fosfolipasas y generar TXA_2; éste posee una gran capacidad para desenmascarar el citado receptor, bien por liberación de los contenidos de los gránulos de almacenamiento, bien por activación directa de sus receptores. Pero, además, todos los agonistas proagregantes, y muy especialmente el ADP, pueden ocasionar la exposición del GP IIb/IIIa de manera directa, aun cuando esté bloqueada la vía del ácido araquidónico.

En el proceso de *liberación,* la plaqueta expulsa productos contenidos en sus lisosomas, gránulos densos y gránulos α; algunos de estos productos tienen intensa actividad estimuladora de la agregación o favorecen el proceso de yuxtaposición y acumulación de plaquetas (tabla 46-2). En los lisosomas se encuentran diversas hidrolasas. En los gránulos densos hay ATP, ADP, Ca^{2+}, Mg^{2+} y 5-hidroxitriptamina. Los gránulos α contienen dos tipos de proteínas: *a)* homólogas a las del plasma: fibrinógeno, fibronectina, albúmina, factor V, plasminógeno, factor de von Willebrand; algunas de estas proteínas intervienen en el proceso de agregación y en el de coagulación, por lo que su liberación de las plaquetas contribuye a reforzar o iniciar dichos procesos en el ambiente periplaquetario y *b)* específicas de las plaquetas: el factor pla-

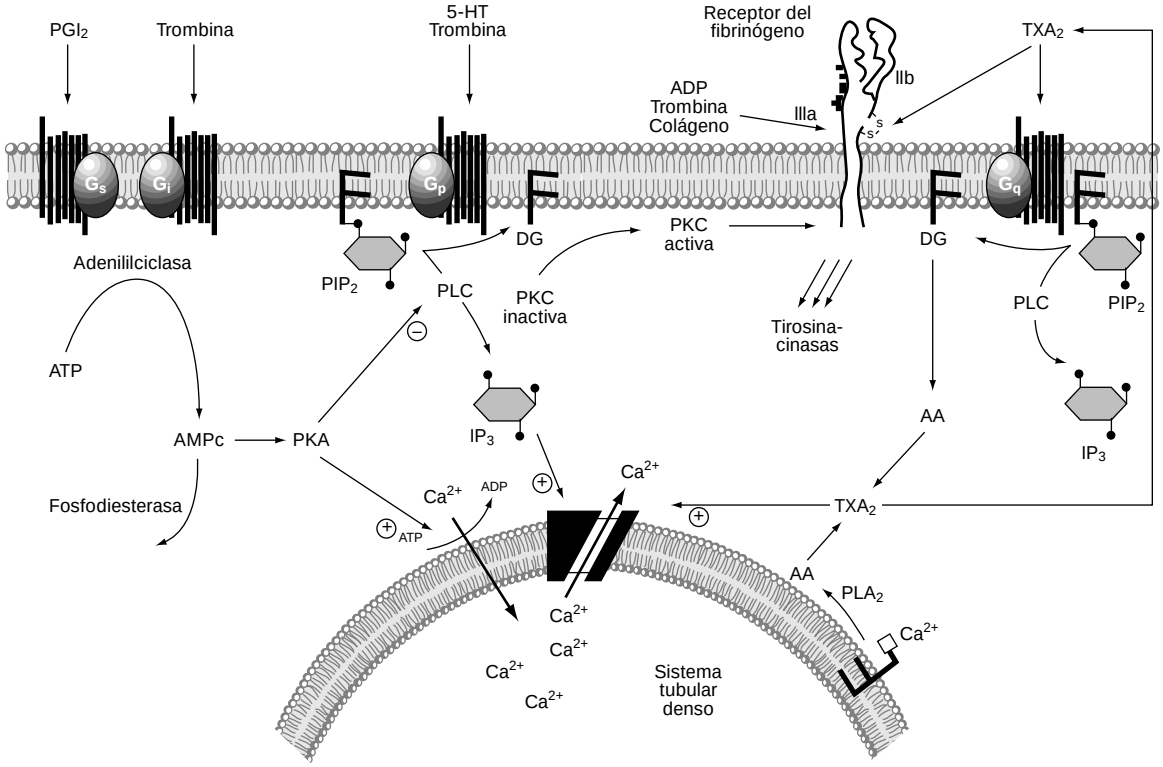


Fig. 46-2. Mecanismos que intervienen en los procesos de activación y agregación plaquetaria. AA: ácido araquidónico; DG: diacilglicerol; IP_3: inositoltrifosfato; PIP_2: fosfotidilinositol-4,5-bifosfato; PKC: proteín-cinasa; PLA_2 y PLC: fosfolipasa A_2 y fosfolipasa C; TXA_2: tromboxano A_2.

quetario 4 (PF4), que neutraliza la acción de la heparina, es quimiotáctico de neutrófilos, monocitos y fibroblastos, estimula la liberación de histamina y activa las plaquetas facilitando su agregación; la β-tromboglobulina y proteínas afines, que también tienen actividad quimiotáctica, entre otras; el factor de crecimiento (PDGF) que ejerce un poderoso efecto mitógeno sobre células musculares del endotelio vascular, y tiene también actividad quimiotáctica de células inflamatorias y de fibroblastos; la trombospondina, proteína fijadora de calcio que facilita los fenómenos de adhesión y agregación plaquetarias y es capaz de unirse a la heparina.

Tabla 46-2. Actividades biológicas de proteínas contenidas en los gránulos α de las plaquetas

1. *Adhesión y agregación plaquetarias*
   Fibrinógeno, fibronectina, factor VW, trombospondina y PF4
2. *Actividad procoagulante*
   Fibrinógeno, factor VW y PF4
3. *Interacción con glucosaminoglucanos*
   PF4, proteínas β-TG, trombospondina y fibronectina
4. *Quimiotaxis*
   PF4, proteínas β-TG, PDGF y fibronectina
5. *Adhesión de fibroblastos*
   Fibronectina, PF4 y fibrinógeno
6. *Crecimiento de fibroblastos* (actividad mitógena)
   PDGF y EGF

En resumen, las plaquetas contienen elementos que, al ser liberados, influyen decisivamente en el proceso de la hemostasia normal, y quizás en la anormal, así como en los procesos de inflamación y reparación de los tejidos. A ellos se deben sumar los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, agrupados en lo que se denomina factor plaquetario 3 (PF3), que tienen una participación crítica en varias reacciones del proceso de la coagulación (v. más adelante).

2. Regulación de la actividad plaquetaria

Los iones Ca^{2+} desempeñan un papel primordial en la facilitación de los procesos de activación, agregación y secreción plaquetarias (fig. 46-2). Los estímulos plaquetarios facilitan la penetración de Ca^{2+} desde el exterior y activan procesos como las fosfolipasas C y A_2 que, a su vez y a través de los correspondientes productos intermediarios, facilitan más todavía la movilización de Ca^{2+} (v. cap. 38). Tanto el sistema Ca^{2+}-calmodulina como la proteíncinasa C activada por el diacilglicerol provocan fosforilaciones de proteínas contráctiles responsables de los cambios de forma y de la movilización de los gránulos plaquetarios. El TXA_2 intraplaquetario posee una gran

capacidad de amplificar la movilización intracelular de Ca^{2+} y, una vez liberado, activar plaquetas adyacentes, pero debe insistirse en que hay otras vías independientes de la síntesis de prostaglandinas que también lo consiguen.

Los mecanismos proagregantes Ca^{2+}-dependientes se encuentran regulados a distintos niveles, como ocurre en otras células, por mecanismos dependientes del *AMPc* y *GMPc intracelulares,* que se encuentran asociados a la membrana plaquetaria y a las del sistema tubular denso, donde requiere Mg^{2+} para su activación. El AMPc es capaz de regular tanto la concentración del Ca^{2+} libre en las plaquetas como su acción activadora sobre diversas proteínas (fig. 46-2). En efecto, a través de la proteíncinasa AMPc-dependiente (PKA) es capaz de: *a)* facilitar la salida de Ca^{2+} fuera de la plaqueta mediante activación de fosfatasas Ca^{2+}-dependientes; *b)* fosforilar proteínas situadas en membranas intraplaquetarias y aumentar así su afinidad por el Ca^{2+}, desplazándolo del citoplasma; *c)* inhibir o controlar la actividad de la fosfolipasa C y del ciclo de fosfoinosítidos, y *d)* inhibir la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos, reduciendo así la producción de TXA_2.

La actividad del AMPc intraplaquetario puede aumentarse por diversos mecanismos. Destaca la acción estimuladora de las PGE_1 y PGD_2 y, sobre todo, de la *prostaciclina PGI_2,* que es sintetizada en la pared vascular y actúa directamente sobre la plaqueta, inhibiendo su agregación. Para ello activa receptores específicos de membrana asociados al sistema de la adenililciclasa mediante una proteína G_s, elevando así la concentración intraplaquetaria de AMPc. Este aumento inhibe la agregación por varios mecanismos: *a)* inhibición de la fosfolipasa C; *b)* inhibición de la fijación de trombina a su receptor; *c)* estimulación del secuestro de Ca^{2+} en membranas del sistema tubular. Además de este efecto, la PGI_2 parece que ejerce otros que implican un aumento de la estabilidad de la plaqueta y una limitación de su adhesividad a diversas superficies; de ahí que la PGI_2 endotelial posea una enorme capacidad antiagregante.

El *óxido nítrico* que se produce en las células endoteliales, en las propias plaquetas, en los leucocitos, etcétera, a partir de la L-arginina (v. cap. 20), activa la guanililciclasa y produce GMPc. Su papel es parecido al del AMPc.

B. FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

1. Eficacia general y clasificación de los antiplaquetarios

Cuando la hemostasia se desarrolla en un vaso de manera inapropiada e incontrolada, surge el *trombo,* cuya composición y características varían según la naturaleza del vaso y el flujo de sangre. En la *vena,* donde el flujo es relativamente lento, los trombos se parecen más a coágulos, en los que los elementos celulares se encuentran distribuidos de manera uniforme por la malla de fibrina. En la *arteria,* donde el flujo es más rápido, la iniciación del trombo no se debe primariamente a un mecanismo de estasis sanguínea sino a la interacción entre la superficie vascular, que se ha hecho anormal, y los elementos formes de la sangre, muy particularmente las plaquetas. La anormalidad de la superficie vascular se debe a erosiones de las capas endoteliales o subendoteliales, incluso de capas más profundas; pueden ser producidas en regiones con estrechamiento arterial o con régimen de turbulencia sanguínea. Las plaquetas se adhieren en estas zonas, ocupan la interfase, desencadenan los procesos de agregación y liberación y se favorece la coagulación periplaquetaria con activación de trombina (que, a su vez, es proagregante) y la formación de depósitos de fibrina, constituyéndose el trombo. En otras ocasiones, los elementos protésicos favorecen la adhesividad de las plaquetas y la formación de trombos.

Se comprende que se intenten resolver situaciones marcadas por el protagonismo de las plaquetas mediante fármacos que debiliten o inhiban la actividad de las plaquetas, pero la terapéutica antiagregante no es nada espectacular y exige valorar su eficacia mediante gigantescos estudios epidemiológicos. A pesar de estas limitaciones, ciertos resultados bien comprobados y confirmados han reafirmado la utilidad de estos fármacos, cuando se los utiliza en las indicaciones lógicas.

Vistos los complejos mecanismos que intervienen en la agregación plaquetaria y en la formación inicial de fibrina, parece posible interferir en ellos en varios sitios, tal y como se indica en la siguiente clasificación:

a) Interferencia en la vía del ácido araquidónico:

α) Por inhibición de la ciclooxigenasa (COX-1): **ácido acetilsalicílico, sulfinpirazona, triflusal, flurbiprofeno** e **indobufeno.**

β) Por inhibición de la tromboxano-sintasa.

γ) Por bloqueo de receptores PGH_2/TXA_2: **vapiprost** e **ifetrobán.**

δ) Por mecanismos duales: **ridogrel** y **picotamida.**

b) Interferencia con la función del complejo GP IIb/IIIa:

α) Por inhibición de mecanismos ADP-dependientes: **ticlopidina** y **clopidogrel.**

β) Antagonistas del complejo:

— Anticuerpos monoclonales de naturaleza quimérica: **abciximab.**

— Péptidos naturales que impiden la fijación de proteína: **desintegrinas.**

— Péptidos sintéticos que contienen la secuencia GRD e inhibidores no peptídicos.

c) Modulación de mecanismos relacionados con el AMPc y el GMPc:

α) Por modulación de las ciclasas: **prostaciclina** (PGI_2) y derivados: **iloprost.**
β) Por inhibición de fosfodiesterasas: **dipiridamol.**

La eficacia real y la experiencia clínica difieren mucho de unos productos a otros. Algunos de ellos no han resultado ser útiles en la práctica y otros se encuentran todavía en fase de estudio.

2. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo cuyas propiedades se estudian en el capítulo 22. Inhibe la agregación provocada por ADP y colágeno. Produce una inhibición irreversible de las ciclooxigenasas (COX), por acetilación de ambas isoformas, por lo cual la acción es específica del AAS y no del salicilato ni de otros AINE. Lógicamente, la inhibición debería representar un descenso en la síntesis tanto de TXA_2 plaquetario como de PGI_2 del endotelio vascular, contrarrestándose un efecto con el otro. Pero en la práctica, dosis pequeñas de AAS al parecer inhiben en mayor grado el TXA_2 que la PGI_2. Además, las plaquetas no tienen capacidad de sintetizar las COX, a diferencia de las células del endotelio vascular, de ahí que, al ser inhibida irreversiblemente la enzima, la plaqueta no tenga capacidad de restaurarla y sí, en cambio, la célula endotelial. La inhibición de TXA_2 producida por una dosis llega a durar varios días. No es fácil, sin embargo, definir la dosis óptima que suele fijarse de modo empírico; atendiendo a lo expuesto, parece preferible utilizar dosis pequeñas, entre 50 y 300 mg/día, pero no hay que descartar la posibilidad de que su efecto antitrombótico se deba a otras acciones farmacológicas que exijan otras dosis; así pues, es un tema no cerrado.

Es importante destacar que la inhibición de la síntesis del TXA_2 sólo suprime uno de los mecanismos de la agregación, pero respeta otras vías que pueden mantener su actividad plena. El ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de hemorragia, pero no alarga el tiempo de supervivencia de plaquetas previamente acortado.

A pesar de que la semivida del AAS es corta y su nivel en plasma dura muy poco, su capacidad inhibidora de la COX-1 es grande y prolongada, por lo que basta administrar una sola dosis al día. En cuanto al método de administración y aplicaciones terapéuticas, véase el apartado IV.

3. Ticlopidina

La ticlopidina es un derivado tienopiridínico (fig. 46-3) que probablemente actúa como profármaco, y posee una actividad antiagregante de amplio espectro.

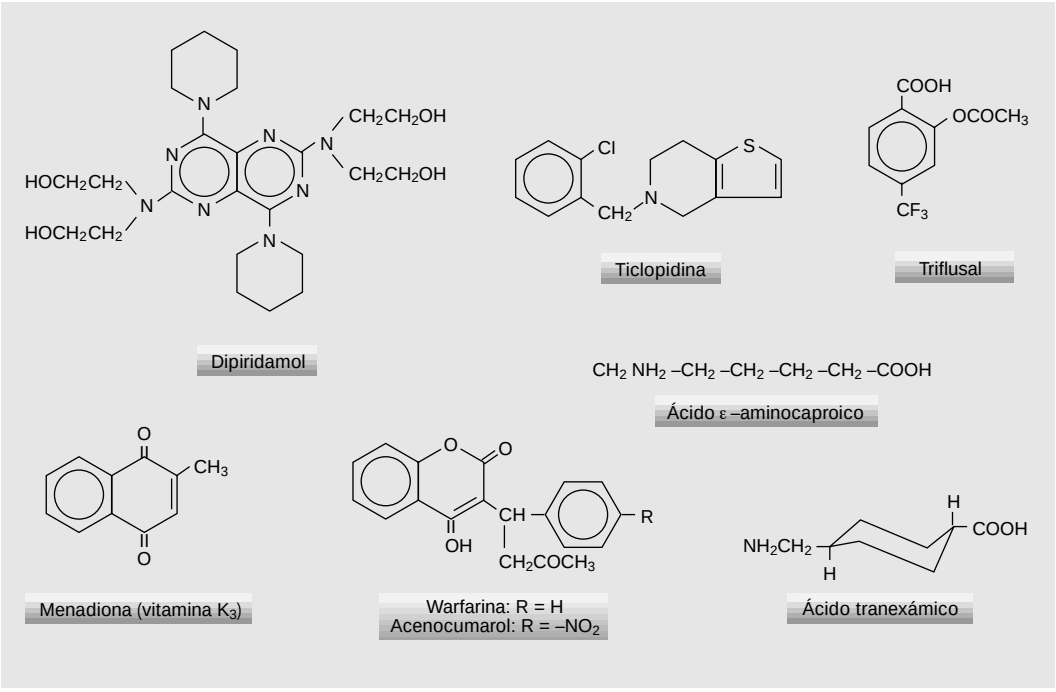


Fig. 46-3. Estructura química de antiagregantes, anticoagulantes orales y antifibrinolíticos.

3.1. *Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción*

Es prácticamente inactiva *in vitro*, mientras que su actividad antiplaquetaria es fácilmente demostrable *ex vivo,* de ahí que sea considerada un profármaco del que en el hígado se origina un metabolito de corta duración, pero muy activo.

Antagoniza de forma poderosa, selectiva y no competitiva, la agregación plaquetaria provocada por ADP; de hecho, todas las acciones que directa o indirectamente utilicen el ADP para provocar la agregación de las plaquetas serán inhibidas por la ticlopidina. Esta acción es concentración-dependiente y aumenta conforme el tiempo de acción se prolonga. De alguna manera interfiere en el proceso por el que la activación de receptores ADP activan los sitios de fijación para el fibrinógeno, impidiendo así la fijación del fibrinógeno al complejo GP IIb/IIIa y a la membrana plaquetaria. Suprime también la acción inhibidora del ADP sobre la actividad antiagregante del AMPc, por lo que, en definitiva, incrementa los efectos de los mecanismos que utilizan aumento del AMPc (por ejemplo, la PGI_2). No afecta, en cambio, la adhesión plaqueta-colágeno ni los procesos de coagulación o fibrinólisis.

La acción antiagregante máxima se aprecia a los 3-5 días de administración oral y el máximo efecto sobre el tiempo de hemorragia se alcanza a los 5-6 días. Suspendida la administración, el efecto antiplaquetario perdura 3-4 días.

3.2. *Características farmacocinéticas*

Se absorbe bien por vía oral (> 80 %) y la biodisponibilidad mejora al ingerirla junto con alimentos. Sufre abundante metabolismo presistémico, por N-desalquilación, oxidación y apertura del anillo tiofénico. Los metabolitos identificados son inactivos, por lo que se piensa que el metabolito responsable de la actividad farmacológica debe ser muy inestable. Sólo el 1 % se elimina por la orina en la forma original. Se une a las proteínas en el 95 % y la semivida de eliminación terminal es de 30-50 horas.

La concentración plasmática aumenta en el anciano y en pacientes con insuficiencia hepática, pero ello no parece que afecte la actividad farmacológica. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero posiblemente pase a la leche.

3.3. *Reacciones adversas e interacciones*

Las más frecuentes (hasta el 38 %) son de localización gastrointestinal: náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea; con frecuencia ceden aun manteniendo la administración o, si ésta se interrumpe, es posible que no aparezcan al volver a administrar el fármaco. Puede provocar reacciones dérmicas en forma de urticaria, prurito o eritema, o trastornos hemorrágicos (epistaxis, equimosis y menorragia).

Las reacciones más graves son hematológicas; puede producir neutropenia (riesgo del 2,4 %), especialmente en las primeras 12 semanas de tratamiento, pero la neutropenia grave (< 450 neutrófilos/mm^3) aparece en el 0,8 %; es rara la trombocitopenia y aún más la pancitopenia. La depresión de precursores mieloides es reversible al suspender el producto. En algún caso se ha descrito la aparición de ictericia colestática.

En asociación con AAS o con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. Eleva la semivida de la teofilina. No afecta la eficacia de β-bloqueantes, diuréticos o antagonistas del calcio.

3.4. *Aplicaciones terapéuticas*

Se administra a la dosis de 250 mg, dos veces al día (v. IV).

3.5. *Nuevos derivados*

El **clopidogrel** es otro derivado tienopiridínico, unas 40 veces más activo que la ticlopidina para inhibir la agregación plaquetaria causada por ADP con modelos animales y unas 6 veces más en plaquetas humanas.

No afecta las células precursoras pluripotentes de la médula ósea del ratón, por lo que es posible que tenga menos efectos tóxicos a nivel sanguíneo. Su eficacia es comparable a la de la ticlopidina, a la dosis de 75 mg por día; está siendo analizada en varios ensayos clínicos de fase III.

4. Otros fármacos antiplaquetarios

4.1. *Dipiridamol*

El dipiridamol es un compuesto piridopirimidínico que, por su actividad vasodilatadora, inicialmente se utilizó como antianginoso; carece, sin embargo, de eficacia antianginosa (fig. 46-3).

Tiene un efecto inhibidor moderado sobre la agregación plaquetaria provocada por ADP y reduce la fase de liberación. Se considera que este efecto es consecuencia de la acción inhibidora que el fármaco ejerce sobre la fosfodiesterasa, con el consiguiente aumento del AMPc intraplaquetario, cuyo papel en el control de la agregación se describe en I, A, 2. Es capaz, además, de potenciar la acción de la PGI_2, quizá porque facilite su liberación en el endotelio vascular. En conjunto, su efecto es muy modesto aunque puede potenciar la acción antiagregante de otros productos; de ahí que su utilización clínica haya disminuido considerablemente. No modifica el tiempo de hemorragia y prolonga el tiempo de supervivencia de la plaqueta cuando está previamente acortado.

Se absorbe bien por vía oral, pero se elimina con rapidez, por lo que es necesario administrarlo 3-4 veces al día. Las reacciones adversas que puede producir son cefaleas,

enrojecimiento de la cara por vasodilatación, diarrea y palpitaciones. La dosis, cuando se administra solo, es de 100-200 mg, 3-4 veces al día. En asociación con AAS, la dosis se reduce a 25-75 mg, 3-4 veces al día. Puede asociarse también a fármacos anticoagulantes en el tratamiento preventivo de trombosis.

4.2. Sulfinpirazona y triflusal

La sulfinpirazona es un fármaco de la familia de las pirazolidindionas (v. cap. 22) que carece de acción antiinflamatoria, pero posee efectos uricosúricos y antiagregantes. Inhibe la agregación provocada por colágeno, pero no la provocada por ADP o trombina. Se acepta que su acción fundamental es también la de inhibir la COX, pero de manera competitiva y reversible; la acción es moderada y de escasa eficacia práctica. Como fármaco uricosúrico se explica en el capítulo 56.

El triflusal es un derivado del AAS (fig. 46-3) que posee menor actividad antiinflamatoria y analgésica. Como él, tiene actividad antiagregante; inhibe la COX plaquetaria, pero no parece que afecte la prostaglandín-sintetasa de la pared vascular. Tiene cierta capacidad para inhibir la fosfodiesterasa plaquetaria, lo que también contribuiría a su acción antiagregante. Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, que también es antiagregante y cuya semivida es de unas 40 horas. La dosis diaria es de 300-600 mg/día. Apenas modifica el tiempo de sangría. Puede producir molestias gástricas.

4.3. Análogos de prostaciclina

La poderosa actividad antiagregante de la PGI_2 o epoprostenol (v. cap. 20) está comprometida por su acción vasodilatadora y su escasa duración de acción. Ésta impide su utilización al máximo de sus posibilidades, por lo que la aplicabilidad práctica como antiagregante es escasa.

El **iloprost** es un derivado que actúa de manera similar a la PGI_2 (v. cap. 41). *In vitro* bloquea a concentraciones nanomolares la agregación y liberación plaquetarias generadas por diversos agentes. Aunque la relación de su potencia antiagregante frente a la vasodilatadora es del orden 2-7 a 1, en la clínica humana reduce la resistencia vascular periférica y aumenta el flujo renal.

Otros análogos estables de la prostaciclina son el **ciprosteno** y el **taprosteno** (IV) y el **cicaprost** y **beraprost** (orales).

4.4. Mecanismos relacionados con el TXA_2

Teóricamente, la inhibición específica de la TXA_2-sintetasa debe disminuir la síntesis del proagregante TXA_2 y reorientar la cascada de reacciones hacia la síntesis de la antiagregante prostaciclina, pero al mismo tiempo provoca acumulación de endoperóxidos cíclicos (PGH_2) (v. cap. 20) que activan los mismos receptores del TXA_2, por lo que se anula su posible actividad antiagregante. Por ello es más lógico diseñar antagonistas de receptores TXA_2.

Algunos de los antagonistas sintetizados producen un bloqueo no competitivo del receptor en las plaquetas humanas, con una velocidad de disociación lenta que impide que los agonistas endógenos puedan invertir la reacción. De ese modo aumentan su potencia y la duración de su acción antagonista, generando una prolongación del tiempo de hemorragia.

El **daltrobán** tiene una duración de acción corta, mientras que el **vapriprost** y el **ifetrobán** son más potentes y con una acción más prolongada. Su eficacia clínica todavía está por comprobar.

El **ridogrel** es un potente inhibidor de la TXA_2-sintetasa y un débil antagonista de receptores TXA_2. Reduce la formación de trombosis experimental, pero se desconoce su valor clínico. La **picotamida** posee también ambas acciones y quizás otras que también contribuyan a inhibir la agregación plaquetaria.

4.5. Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa

Dada la importancia del complejo GP IIb/IIIa en la agregación plaquetaria, su bloqueo directo constituye una buena estrategia de acción antiagregante.

El **abciximab** es una molécula híbrida producida por recombinación genética, en la que hay regiones variables correspondientes a la *molécula original* del *anticuerpo monoclonal* murino del GP IIb/IIIa, junto con una región constante derivada de la inmunoglobulina humana IgG. Posee una semivida de varios días.

Ha sido ensayado con éxito por vía parenteral en situaciones de máximo riesgo: pacientes con angina inestable resistente a terapéutica con vasodilatadores, heparina y AAS, con alto riesgo de oclusión coronaria. Aumenta la frecuencia de episodios hemorrágicos y la necesidad de transfusiones.

Las **desintegrinas** son polipéptidos naturales obtenidos de venenos de serpientes, ricos en cisteína (cristina, bitistasina, aplagina, equistatina, trigamina y babourina), que bloquean el receptor GP IIb/IIIa. Su potencia es escasa y su semivida es demasiado corta para tener valor terapéutico práctico.

Péptidos sintéticos que contienen la región RGD o con secuencia análoga para fijarse y antagonizar al GP IIb/IIIa. Al poder unirse a otras integrinas, tienen una especificidad limitada. Los compuestos más potentes, a las dosis necesarias para inhibir la formación del trombo prolongan también marcadamente el tiempo de hemorragia, produciendo hemorragia.

Inhibidores no peptídicos: tienen la ventaja de ser activos por vía oral y de tener una semivida más corta que el abciximab. Se están ensayando varios en la clínica. El SC5468A es el profármaco de un análogo sintético de la secuencia tetrapeptídica RGDF, denominado SC54701A, un potente inhibidor de GP IIb/IIIa que muestra gran especificidad por este complejo frente a otras integrinas. El 50 % del profármaco se absorbe por vía gastrointestinal y la mitad se convierte en metabolito activo. La dosis oral de 2,5 mg/kg produce inhibición completa de la agregación durante 8 horas. Por vía IV la $t_{1/2}$ de eliminación es de 6,5 horas en perros. La inhibición plaquetaria es dosis-dependiente y se puede alcanzar el 80 % de inhibición de agregación provocada por colágeno con un aumento del tiempo de hemorragia de sólo 2,5 veces. Otros productos en estudio son el **tirofibán** (MK383) y el **fradafibrán** (BIBU104XX) que es profármaco del BIBU52ZW.

5. Aplicaciones terapéuticas

Así pues, es preciso afirmar que los antiagregantes no ofrecen respuestas contundentes a los problemas, pero poseen un valor profiláctico cada vez mejor definido en determinadas situaciones patológicas. Un antiagregante no es necesariamente un antitrombótico, pero la inhibición del fenómeno de agregación plaquetaria iniciado o estimulado por la trombina u otros agonistas plaquetarios puede atenuar la cascada de reacciones que terminan por producir el fenómeno trombótico. Por esta razón se estudia la utilidad de los nuevos productos que antagonizan directamente el GP IIb-IIIa (p. ej., el abciximab) como valor adicional en el tratamiento de una trombosis recién establecida. Su ventaja sobre el AAS reside en que éste actúa sólo mediante la inhibición de ciclooxigenasas; pero la trombina es uno de los factores más importantes en el desencadenamiento de la agregación, ya que activa y facilita la expresión del complejo GP IIb/IIIa por una vía distinta, la de la fosfolipasa (v. fig. 46-2). Por lo tanto, la neutralización directa de GP IIb/IIIa ejercerá una protección de más amplio espectro.

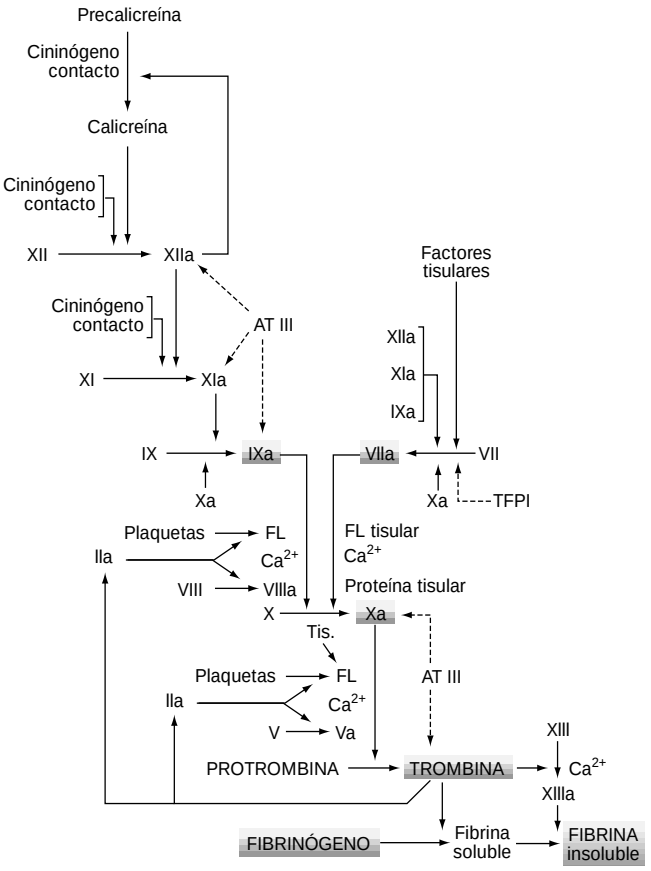


Fig. 46-4. Esquema de la coagulación sanguínea (las flechas con líneas discontinua indican inhibición).

Las aplicaciones terapéuticas en las diversas condiciones trombóticas, tanto con fines profilácticos como curativos, se analizan en la sección IV.

II. FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

A. SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

1. Formación de trombina y fibrina

La coagulación de la sangre es un proceso caracterizado por una cascada de reacciones proteolíticas que terminan por convertir el fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina insoluble (fig. 46-4). Para ello es preciso que actúe la enzima crítica: la trombina (factor II).

La iniciación del proceso exige un factor desencadenante, que puede ser variado. La rotura de la continuidad de la superfície endotelial estimula, por una parte, la actividad plaquetaria descrita anteriormente y las mismas plaquetas liberan factores de coagulación, que la inician en el ambiente periplaquetario. Por otra parte, el contacto del plasma con el colágeno de la pared vascular o con otra superficie no natural provoca la activación de un conjunto de factores relacionados entre sí, como la calicreína, el factor XII o factor Hageman, el cininógeno y el factor XI (v. cap. 21); el resultado final de este proceso inicial ligado al contacto con una superficie es la formación del factor XI activado, que ya está directamente implicado con el proceso de la coagulación en su vía intrínseca o propiamente vascular. Pero, además, la coagulación puede tener un inicio extravascular mediante la activación de factores tisulares que, con el concurso de algunos factores de contacto, terminan por activar el factor VII; es la vía extrínseca.

En la *vía intrínseca,* el factor XIa inicia un segundo grupo de reacciones de activación que terminan por activar la trombina. Es preciso destacar algunos hechos:

a) La necesidad de la existencia de Ca^{2+} en varias reacciones.

b) La naturaleza de los mecanismos de activación X → Xa y II → → IIa: en ellos son indispensables unos complejos lipoproteicos; la parte lipídica es aportada por los fosfolípidos plaquetarios (el llamado factor 3 plaquetario) y la parte proteica la constituyen el factor VIII en un caso y el factor V en el otro, que actúan como cofactores proteicos. Los iones Ca^{2+} permiten el acoplamiento entre la enzima (factores IXa y Xa) y la superficie fosfolipídica; finalmente, tanto el factor VIII como el V requieren una ligera activación por parte de la trombina, la cual también facilita el desprendimiento de fosfolípidos por parte de las plaquetas.

c) Las proteínas II, IX y X son sintetizadas en el hígado por mecanismos cuyo paso final requiere el concurso de la *vitamina K* (v. C, 2).

En la *vía extrínseca,* los procesos son similares. El factor VII es también vitamina K-dependiente y los fosfolípidos y proteínas concurrentes son de origen tisular, no plaquetario.

La acción de la trombina sobre las cadenas que constituyen la molécula de fibrinógeno es también compleja. El fibrinógeno consta de tres pares de cadenas (Aα, Bβ y γ). La trombina libera un fibrinopéptido pequeño de cada cadena A y B; el desequilibrio de cargas creado provoca una agregación de monómeros para formar polímeros en fase soluble o inestable. Es el factor XIII, una transaminasa, el que sustituye los enlaces débiles por otros más fuertes de carácter peptídico, produciéndose la fibrina estable o insoluble. El factor XIII, de origen plaquetario y tisular, es activado al mismo tiempo que el fibrinógeno por la propia trombina.

Es bien patente el papel central que desempeña la trombina en la cascada de la coagulación; no sólo es ella la que genera la formación de fibrina, sino que además retroalimenta positivamente su propia formación mediante los factores V y VIII, y por agregación y liberación de plaquetas. Gracias a este sistema de autocatálisis se consigue una hemostasia rápida y eficaz.

2. Control de la actividad de la trombina

Es igualmente importante que la actividad de la trombina permanezca restringida al área en que resulta necesaria. Esto se consigue por varios mecanismos. El primero consiste en la existencia de inhibidores: *a)* la antitrombina III se fija e inhibe a la trombina de forma lenta, pero la inhibición es fuertemente acelerada cuando entra en contacto con un glucosaminoglucano, el heparansulfato de la pared vascular, o con la heparina (v. B) y *b)* otro cofactor de la heparina (HC-II) cuya actividad antitrombina aumenta al entrar en contacto con otro glucosaminoglucano de la pared vascular, el dermatansulfato, o la heparina. Mientras el dermatansulfato acelera la inactivación de la trombina sola, el heparansulfato acelera la inactivación de la trombina y de otros factores (particularmente el Xa).

En segundo lugar, la trombina se fija a la trombomodulina presente en la pared celular; el complejo formado activa la proteína C que, en combinación con la proteína S, forma un poderoso inactivador de los factores VIIIa y Va; estas proteínas C y S son vitamina K-dependientes (v. C, 2). En tercer lugar, existe un inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación llamado inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI); se fija al factor Xa con el que forma un complejo capaz de unirse al complejo factor VIIa/factor tisular, y así inactiva la vía extrínseca. Por último, la prostaciclina de la pared vascular puede interferir en la formación de trombina al impedir la actividad de la función plaquetaria.

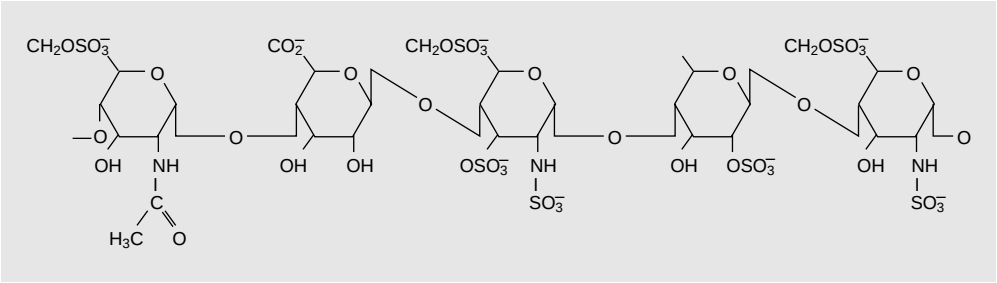


Fig. 46-5. Pentasacárido esencial en la acción anticoagulante de la heparina.

Si a pesar de todos estos mecanismos se forma fibrina, entra en juego el sistema fibrinolítico a partir de la activación del activador tisular del plasminógeno, situado en la pared vascular. Este sistema se estudia más adelante (v. III, A).

B. HEPARINA

1. Características químicas, origen y síntesis

La molécula de heparina pertenece a la familia de los *glucosaminoglucanos,* es decir, las cadenas polisacáridas de los *proteoglucanos,* los cuales conforman un conjunto de voluminosas moléculas glucoproteicas ampliamente representadas en el tejido conjuntivo. Los principales glucosaminoglucanos son la heparina, el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato, el queratansulfato y el heparán-sulfato. Están formadas por unidades repetitivas de un disacárido que contiene un derivado de aminoazúcar (glucosamina o galactosamina), y al menos uno de los azúcares tiene un grupo carboxilo o sulfato cargado negativamente.

La secuencia básica de la heparina consiste en la alternancia de un ácido urónico (el ácido β-D-glucurónico o su epímero el ácido L-idurónico) y la α-D-glucosamina, unidos por enlace glucosídico 1 → 4 (fig. 46-5). Algunas unidades de glucosamina se encuentran N-acetiladas y las restantes son sulfatadas. Además, existen abundantes radicales sulfato en parte de los ácidos idurónicos (C2) y en algunas glucosaminas (C6). Finalmente, algunas glucosaminas N-sulfatadas presentan dos grupos sulfato en los carbonos 3 y 6. Ello dota a la molécula de un carácter marcadamente ácido.

La heparina corriente o **no fraccionada** es una mezcla de polímeros cuyos pesos moleculares oscilan entre 5 y 30 kD (media, 15 kD). Dependiendo de la fuente y del método de extracción puede haber en un preparado de heparina no fraccionada de 10 a 30 especies moleculares distintas. La heparina natural se encuentra en las células cebadas y abunda en particular en el hígado, el pulmón y el intestino. En la actualidad, la heparina comercial no fraccionada se obtiene y purifica del intestino de cerdo y de buey, presentando ambas similar actividad.

Mediante modernas técnicas de fraccionamiento de heparina, purificación y síntesis, se consiguen preparados mucho más homogéneos de polímeros de bajo peso molecular, entre 3 y 9 kD que se denominan heparinas **fraccionadas** o de **bajo peso molecular.** Todas ellas contienen la estructura básica para fijarse a la antitrombina III sin necesidad de fijarse a la trombina (v. 2). Según la técnica de preparación varían sus pesos moleculares, sus actividades biológicas y sus propiedades cinéticas (tabla 46-3).

Los polímeros de la heparina se forman a partir de la *macroheparina,* un proteoglucano cuya síntesis se inicia en los ribosomas a partir de una cadena polipeptídica. Posteriormente se procesa en el aparato de Golgi mediante incorporación sucesiva de azúcares, de parejas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, epimerización del ácido glucurónico, sulfatación y despolimerización que provoca la rotura de los polímeros en puntos distintos de las cadenas. Así es como se originan los polímeros de tamaño y secuencia estructural distintos cuyas propiedades biológicas pueden ser diferentes: unos afectan la coagulación

Tabla 46-3. Características y dosificación (sólo para trombosis venosas profundas) de las heparinas de bajo peso molecular

	Biodisponibilidad (%)	V_D (l)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h)	Dosis (sólo para trombosis venosas profundas)
Dalteparina	87	—	2,4-4	—	200 UI/kg/24 h sin sobrepasar 18.000 En alto riesgo de hemorragia: 100 UI/kg/12 h
Enoxaparina	91	5-9	3-6	0,8-1,9	1 mg/kg/12 h
Nadroparina	> 98	3-6,7	2-3,5	1,17	< 50 kg: 10.000 U anti-Xa/12 h 50-59 kg: 12.500 U anti-Xa/12 h 60-69 kg: 15.000 U anti-Xa/12 h 70-79 kg: 17.500 U anti-Xa/12 h > 80 kg: 20.000 U anti-Xa/12 h

sanguínea y otros pueden hacerlo a otras funciones del organismo; incluso, dentro del proceso de coagulación, los diversos polímeros alteran factores distintos con diferente actividad.

2. Mecanismo de la acción anticoagulante

La acción fundamental de la heparina como anticoagulante consiste en unirse a la antitrombina III (AT III) y provocar en ella un cambio conformacional, merced al cual acelera unas 1.000 veces la velocidad con que la AT III inactiva varias enzimas de la coagulación: principalmente, la trombina y los factores Xa y IXa, y en menor grado los factores XIa, XIIa y la calicreína. La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina, la fraccionada y la no fraccionada, reside en una particular secuencia pentasacárida (fig. 46-5) que se encuentra irregularmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina.

La AT III es una glucoproteína plasmática que se encuentra a la concentración de 150-300 μg/ml. Inactiva varias serín-proteasas mediante la formación de complejos en los que el sitio reactivo de la AT III (la arginina) actúa sobre el sitio activo de la proteasa (la serina); esta reacción es estoiquiométrica 1:1, irreversible y muy lenta en condiciones espontáneas. La heparina, al unirse a un residuo ε-aminolisil de la AT III, tiene la virtud de acelerar la reacción de inactivación, hasta hacerla casi instantánea.

La principal diferencia entre la heparina estándar y la de bajo peso molecular consiste en su comportamiento frente al factor Xa y la trombina. Cualquier heparina que contenga la secuencia de pentasacárido inactiva el factor Xa mediante simple asociación con la AT III, provocando así la aceleración de la interacción entre ésta y el factor Xa. En cambio, para que la heparina inactive la trombina es preciso que la heparina se asocie no sólo a la AT III sino también a la propia trombina, formándose un complejo ternario (fig. 46-6). Para que se pueda formar este complejo, las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacárido (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la AT III). La mayoría de las moléculas de heparina estándar tienen esta longitud, mientras que muy pocas de las de bajo peso molecular la tienen. En consecuencia, la heparina estándar presenta una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y el factor Xa, mientras que las heparinas de bajo peso molecular inactivan el factor Xa en mucho mayor grado que el IIa. Éste es el motivo de que la estándar prolongue el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), no así las de bajo peso molecular. Sin embargo, la variedad de tamaño y de estructura de las heparinas de bajo peso molecular hace que difieran notablemente sus respectivas actividades anti-Xa y antitrombina, así como la relación entre la actividad anti-Xa y antitrombina que cada una de ellas posee.

Además de fijarse a la AT III y a la trombina, la heparina estándar ejerce otras acciones que coadyuvan a su actividad antitrombótica y anticoagulante: *a)* Facilita la acción del TFPI en la vía extrínseca; *b)* a concentraciones altas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, otra glucoproteína que también forma complejo covalente con la trombina con estoiquiometría 1:1, y *c)* la inhibición de la trombina, tan específica de la heparina estándar, repercute secundariamente en una menor activación de los factores V y VII (figura 46-4).

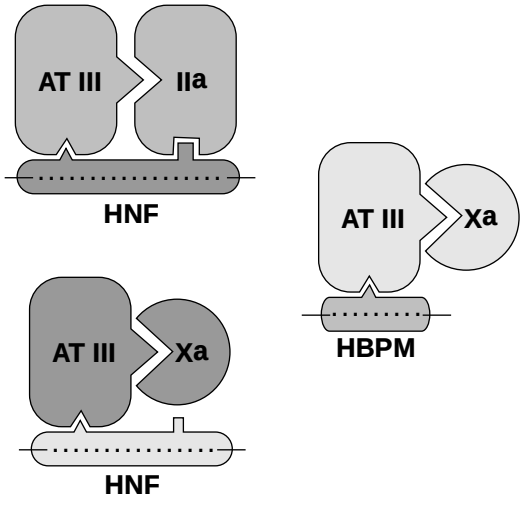


Fig. 46-6. Mecanismo de la acción de las heparinas no fraccionadas (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Las HNF tienen actividad anti-IIa porque se asocian con la AT III y el factor IIa. Las de bajo peso molecular sólo se asocian a la AT III, por lo que su efecto inhibidor se limita al factor Xa.

Se ha pretendido asociar la acción antitrombótica de las heparinas con la actividad anti-Xa y la anticoagulante con la anti-IIa, por lo que las de bajo peso molecular tendrían menor actividad anticoagulante y, por lo tanto, menor riesgo de provocar hemorragias; esto no se ha confirmado. De hecho, no existe una relación estricta entre la actividad antitrombótica *in vivo* de las heparinas de bajo peso molecular y sus actividades anti-Xa y anti-IIa medidas *in vitro*. Por consiguiente, ni su potencia antitrombótica ni su potencial para provocar hemorragias pueden ser extrapolados directamente en función de dichas actividades por miligramo de peso.

A la actividad antitrombótica contribuyen probablemente las acciones sobre diversos componentes: la anti-Xa y anti-IIa ya analizadas, la modulación del sistema fibrinolítico con liberación del activador del plasminógeno en las células endoteliales, la interacción con el endotelio de los vasos sanguíneos y una compleja interacción con las plaquetas. La heparina se fija a las plaquetas tanto más cuanto mayor sea su peso molecular. Las plaquetas inhiben el efecto anticoagulante por dos mecanismos: *a)* fijan el factor Xa y lo protegen de su inactivación por el complejo heparina-AT III y *b)* segregan el factor 4, una proteína plaquetaria que neutraliza la heparina. También en estos casos las heparinas de bajo peso molecular difieren de la heparina estándar, por cuanto se fijan menos a las plaquetas y son menos afectadas en su actividad por los mencionados mecanismos plaquetarios: continúan inactivando el factor Xa y son más resistentes al factor 4.

También la existencia de fibrina puede modificar la actividad de las heparinas ya que posee gran afinidad por la trombina, protegiéndola así de su inactivación por el complejo heparina-AT III. Puesto que las de bajo peso molecular tienen menor afinidad por la trombina, su actividad antitrombótica estará menos influenciada por la existencia de fibrina.

En resumen, las heparinas de bajo peso molecular pueden aventajar a las estándar en algunos aspectos: *a)* continúan inactivando el factor Xa aunque éste permanezca unido a las plaquetas y resisten la inactivación del factor 4 plaquetario liberado durante la coagulación y *b)* al parecer causan menos complicaciones hemorrágicas, quizás a causa de una actividad menor sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular. Adicionalmente, como después se estudiará, sus propiedades farmacocinéticas añaden nuevas ventajas.

3. Otros efectos farmacológicos

En el endotelio de diversos capilares se encuentran los heparán-sulfato, mucopolisacáridos más ricos en ácido glucurónico y en radicales N-acetilo que la propia heparina; contienen también la secuencia crítica polisacárida para unirse a la AT III y poseen actividad anticoagulante, aunque no se conoce todavía su participación real como elementos antitrombóticos. Estos mismos heparán-sulfatos endoteliales retienen la enzima *lipoproteinlipasa*, encargada de hidrolizar los triglicéridos presentes en los quilomicrones y otras lipoproteínas (v. cap. 55). La heparina, que tiene mayor afinidad que los heparanos por la lipoproteinlipasa, libera ésta de la malla endotelial en la que se encuentra; la enzima pasa a la circulación y actúa sobre los triglicéridos liberando ácidos grasos y glicerol, que quedan a disposición del hígado y otros tejidos. La especificidad de la heparina para ejercer esta acción es, sin embargo, escasa y puede ser imitada por otras moléculas heparinoides.

La heparina y otros heparinoides son también capaces de inhibir la proliferación que sufren las células musculares lisas de la íntima de las arterias en respuesta al factor plaquetario de crecimiento. Esta actividad inhibidora no guarda relación con la actividad anticoagulante ya que, de hecho, la poseen cadenas mucopolisacáridas de la heparina que carecen de actividad anticoagulante, pero puede ser importante como mecanismo antiaterosclerótico.

4. Características farmacocinéticas

4.1. Heparina no fraccionada

No se absorbe por la mucosa gastrointestinal; las vías de elección son la subcutánea y la intravenosa. Por vía SC, la biodisponibilidad es del 22 al 40 %. Permanece distribuida en el espacio intravascular, pasando a los tejidos en proporción muy escasa. Dentro del espacio intravascular, su volumen de distribución refleja con mayor precisión el volumen sanguíneo total que el plasmático, ya que se fija a diversas proteínas del plasma (albúmina, glucoproteína rica en histidina, factor 4 plaquetario, vitronectina, fibronectina y factor de von Willebrand) y especialmente a las células endoteliales, donde es internada, despolimerizada y desulfatada. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y riqueza en radicales sulfato. Por esta razón, su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello hay una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra a dosis fijas.

El aclaramiento de la heparina, si se mide su concentración por métodos radiactivos o mediante el ensayo de anti-Xa, presenta una curva de eliminación con una fase de distribución rápida seguida por una fase de eliminación saturable de orden 0. Pero existen dos mecanismos distintos de eliminación: a dosis bajas, el principal es el saturable, con cinética de orden 0, en el que intervienen los procesos de fijación e internación endoteliales, antes citados; a dosis altas, aparece un segundo componente no saturable, con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y, en menor grado, hepático. Por consiguiente, la relación dosis-efecto no es lineal ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis. La semivida es tanto dosis-dependiente como tiempo-dependiente, aumentando tanto si se aumenta la dosis como la duración de la administración. Este aumento de la semivida es debido al hecho de que, conforme aumenta la dosis de heparina, disminuye su aclaramiento. Los valores de semivida oscilan entre 30 min y 2 horas, según la vía y dosis administrada.

Por lo tanto, alargar la semivida mediante un aumento de dosis tiene el riesgo de producir fenómenos de grave hipocoagulabilidad; por ello se prefiere en estos casos la perfusión IV constante con la que, en 1 o 2 horas, se consigue un nivel estable. Para lograr una acción intensa e inmediata, esta infusión suele ir precedida de una dosis de choque (bolo) por vía IV.

4.2. Heparinas de bajo peso molecular

A diferencia de las no fraccionadas, poseen un alto índice de biodisponibilidad cuando se administran por vía SC (tabla 46-3), alcanzando sus máximos niveles plasmáticos entre 2 y 4 horas. Se fijan mucho menos a las proteínas plasmáticas y al endotelio vascular y, en cambio, pasan a los tejidos a cuyas proteínas se fijan, aumentando así su volumen de distribución. La cinética de eliminación

no es saturable, dependiendo principalmente de la excreción renal. Las semividas varían según el preparado utilizado, pero en su conjunto son superiores a las de la heparina estándar.

4.3. Situaciones especiales

Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que cualquiera de ellas es el tratamiento de elección durante el embarazo, especialmente en el primer y tercer trimestres. El factor que más modifica la cinética de las heparinas es la insuficiencia renal, especialmente la de las heparinas de bajo peso molecular; la semivida puede alcanzar un valor doble del basal.

En caso de embolia pulmonar es preciso incrementar la dosis de heparina en mayor proporción que en el caso de trombosis de venas profundas.

5. Reacciones adversas

5.1. Heparina no fraccionada

La más frecuente e importante es la hemorragia. El riesgo de que aparezca depende de varios factores: *a)* dosis de heparina y respuesta anticoagulante del paciente: el riesgo es mucho mayor cuando se administra en grandes dosis terapéuticas que en pequeñas dosis profilácticas; *b)* vía de administración; *c)* condición clínica del paciente (historia previa de úlceras o de hemorragia cerebral, etc.), y *d)* uso concomitante de antiplaquetarios o fibrinolíticos. Numerosos estudios sugieren que es más fácil que la hemorragia se produzca cuando los controles biológicos están prolongados excesivamente, aunque esta relación no es aún definitiva.

La heparina produce trombopenia. Puede aparecer una forma temprana, leve y reversible, cuyo mecanismo es incierto, o una forma grave (< 100.000 plaquetas/ mm^3), debida a un mecanismo inmunológico, que generalmente aparece tras 5-15 días de tratamiento y que presenta un riesgo elevado de aparición de complicaciones trombóticas. La forma grave es poco frecuente, pero se recomienda la vigilancia del recuento de plaquetas cada 3-6 días.

La osteoporosis puede aparecer después de tratamientos prolongados (más de 3 meses) y a dosis elevadas. Son poco frecuentes las lesiones dérmicas, urticariales, papuloeritematosas y necrosis de la piel, así como las reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 46-4. Contraindicaciones del uso de anticoagulantes

1.	*Absolutas*
	Hemorragia gastrointestinal actual
	Hemorragia cerebral o intraocular reciente
	Pericarditis
	Embarazo (para los anticoagulantes orales, no para la heparina)
2.	*Relativas*
	Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas, p. ej., enfermedad hepática)
	Historia de hemorragia gastrointestinal
	Trombocitopenia
	Interacciones (v. II, C, 4)

5.2. Heparinas de bajo peso molecular

Las complicaciones hemorrágicas que presentan son similares o menores que con la heparina no fraccionada, pero tienen el inconveniente de que no se conoce con certeza la capacidad del sulfato de protamina para neutralizar cada una de estas heparinas. Es menor la incidencia de trombopenia reversible y mucho menor la de la forma grave. También parece menos probable la aparición de osteoporosis, aunque los estudios no son concluyentes.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 46-4.

6. Dosificación

6.1. Heparina no fraccionada

Es el anticoagulante de elección, utilizada por vía IV, cuando se necesita un efecto rápido. La sal sódica se utiliza especialmente en perfusión IV, y la cálcica en administración SC.

Para la *profilaxis de la enfermedad tromboembólica* se utiliza la vía SC a dosis de 5.000 UI cada 8 o 12 horas, según los factores de riesgo del paciente. Hay indicaciones, sin embargo, que precisan dosis ajustadas a los resultados del TTPA-R (v. 7), para mantenerlo entre valores de 1,3 a 1,5.

Para el *tratamiento de la enfermedad tromboembólica* se recomienda la vía IV. Puede administrarse de forma intermitente cada 3 o 4 horas (1 mg/kg/4 h), o en infusión continua mediante bomba. Siempre que los recursos lo permitan (disponibilidad de bomba de infusión, vigilancia estricta, etc.) es aconsejable utilizar la bomba ya que, según algunos estudios, la administración intermitente origina más episodios hemorrágicos. En infusión continua, la dosis es de 18 UI/kg/h, precedida de un bolo de 70-80 UI/kg. Si se utiliza la vía subcutánea para el tratamiento y se requiere un efecto inmediato, la dosis inicial (17.500 UI) debe acompañarse de un bolo IV de 70-80 UI/kg, ya que los niveles plasmáticos de heparina circulante sólo se alcanzan después de que los receptores de la superficie celular quedan saturados, bien por una dosis de choque importante o por el efecto acumulativo de cierto número de dosis terapéuticas (v. 4.1.).

Los controles biológicos deben ser realizados después de más de 6 horas del inicio del tratamiento en infusión continua, y en el tiempo medio entre dos dosis en la forma intermitente, ajustando las dosis siguientes a los resultados obtenidos.

6.2. Heparinas de bajo peso molecular

Se usan principalmente para la *profilaxis de la enfermedad tromboembólica*, por vía SC y en una sola dosis diaria de 2.000-3.000 UI anti-Xa. En situaciones de alto riesgo trombótico se pueden subir a 4.000-5.000 UI anti-Xa. En el tratamiento de la *trombosis venosa profunda*, se pautan las dosis en relación con el peso del paciente. No se precisan controles de laboratorio.

7. Control de dosificación

Aunque no hay datos concluyentes sobre la exigencia de un control biológico de la heparinoterapia, se recomienda hacerlo más para asegurar una dosis antitrombótica eficaz que para evitar una posible complicación hemorrágica. El control se realiza mediante el test del *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPA), expresado como relación paciente/control (TTPA-R). Este test es sensible al efecto inhibidor de la heparina sobre la trombina (anti-IIa) y factores Xa y IXa (anti-Xa y anti-IXa), fundamentalmente. En general, los resultados del test mantienen una buena correlación con las concentraciones plasmáticas de heparina, por lo que sirven para modificar la dosis. Como ya se ha indicado anteriormente, cuando la heparina se administra de forma intermitente, los controles se realizan en el tiempo que media entre dos dosis y en la dosificación profiláctica, los controles no son necesarios.

Las diferentes cefalinas comerciales utilizadas en el laboratorio varían en su sensibilidad respecto a la heparina, por lo que se aconseja que cada laboratorio calibre el intervalo terapéutico adecuado según el reactivo utilizado, de forma que el TTPA-R esté entre 1,5 y 3, que equivale a un nivel de heparina entre 0,3 y 0,5 UI/ml. En la práctica diaria, el hecho de que se realice el TTPA en vez de usar métodos cromogénicos basados en la neutralización del factor Xa (actividad anti-Xa) o de la trombina (actividad anti-IIa) se basa en que es un test más sencillo y rápido. En caso de no conseguir intervalos terapéuticos con la dosificación del TTPA a pesar de administrar dosis altas de heparina, se realizará el test anti-Xa con el que se obtienen resultados más precisos. En diversas enfermedades, entre ellas los procesos trombóticos agudos, se pueden encontrar niveles elevados de factor VIII como reactante de fase aguda, que pueden dar lugar a unos resultados del TTPA inferiores a los que corresponderían a los niveles de heparina.

Antagonista de la heparina no fraccionada. Es el sulfato de **protamina,** un péptido rico en grupos básicos que neutralizan los grupos ácidos de la heparina; se combina con ella en proporción 1:1, inhibiendo la actividad anticoagulante. Para ello debe calcularse la cantidad de protamina necesaria para neutralizar la heparina presente en sangre, porque ésta varía en función del tiempo transcurrido desde su administración.

La protamina se administra por vía IV diluida en 100 ml de suero salino, a pasar en 15 min para evitar su efecto hipotensor. Para neutralizar la heparina en infusión continua, se administra la protamina a una dosis que sea la mitad de la dosis/hora de heparina en miligramos (100 UI de heparina = 1 mg). Para neutralizar la heparina administrada intermitentemente, dependerá del tiempo que ha pasado desde la última dosis; si es menor de 30 min, se darán los mismos miligramos que se han administrado de heparina y se rebajará a la mitad si el intervalo es mayor.

C. ANTICOAGULANTES ORALES

1. Origen y estructura química

Fueron descubiertos al estudiar la causa de las hemorragias espontáneas que sufría el ganado alimentado con trébol dulce. Esta planta contiene dicumarol, cuya estructura presenta una clara relación con la de la vitamina K (fig. 46-3). El dicumarol y otros derivados cumarínicos pronto fueron incorporados a la terapéutica anticoagulante por tener la ventaja de ser activos por vía oral. En la actualidad existen los siguientes grupos:

a) Derivados de la 4-hidroxicumarina: **dicumarol, acenocumarol** o **dicumalona, warfarina, fenprocumón** y **biscumacetato.**

b) Derivados de indán-1,3-diona; **fenindiona** y **difenadiona.**

En España se utilizan el acenocumarol y la warfarina. Los dos poseen un carbono asimétrico, por lo que son ópticamente activos y pueden existir en dos formas de estructura diferente: la S(–) y la R(+). La síntesis de estos compuestos origina productos racémicos con cantidades idénticas de cada enantiómero, pero en el organismo cada forma puede mostrar una potencia de actividad y una cinética diferentes. El enantiómero S(–) de la warfarina es 2-5 veces más potente que el respectivo R(+), mientras que el R(+)-dicumarol es más potente que el S(–) en parte debido a causas cinéticas.

2. Mecanismo de la acción anticoagulante

A diferencia de la heparina, la acción anticoagulante sólo se produce *in vivo,* requiriendo un período de latencia que oscila entre 12 y 24 horas. Su mecanismo fundamental es alterar la acción de la vitamina K, elemento esencial para terminar de sintetizar en el hígado cuatro proenzimas factores de la coagulación: II, VII, IX y X. Estas cuatro proteínas contienen ácido γ-carboxiglutá-

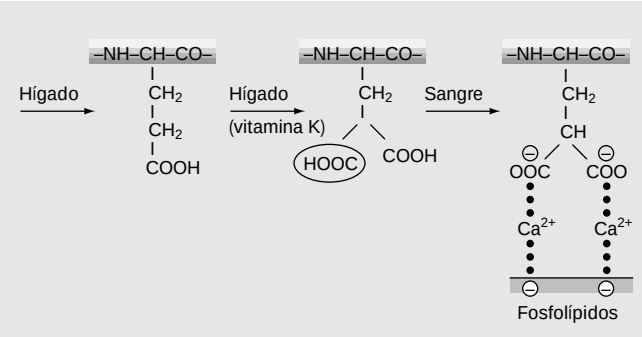


Fig. 46-7. Biosíntesis de los factores dependientes de la vitamina K y posible interacción con el Ca^{2+} y los fosfolípidos.

mico, un aminoácido formado por la acción postranslacional de una γ-glutamilcarboxilasa dependiente de vitamina K sobre determinados residuos glutamilo. Los residuos de γ-carboxiglutámico se encuentran cerca de la porción aminoterminal de las proteínas, en cantidad de 10 por molécula de protrombina y factor VII, y 12 por molécula de factor IX y X. Estos residuos dotan a las proteínas dependientes de vitamina K de la propiedad de fijarse a las superficies de fosfolípido si existen iones calcio (fig. 46-7). Esta fijación es esencial para activar fisiológicamente los factores en los que la rotura de un enlace peptídico específico convierte a un precursor de la coagulación en una serín-proteasa. Así, por ejemplo, la velocidad con que el factor Xa convierte la protrombina en trombina aumenta en varios órdenes de magnitud si hay calcio y fosfolípidos.

Para que la vitamina K pueda actuar como cofactor de la γ-glutamilcarboxilasa, necesita estar en forma reducida como hidroquinona, lo que se consigue mediante una serie de quinona-reductasas (fig. 46-8). En una reacción que requiere O_2 molecular, la hidroquinona media la cesión de un protón del carbono y del residuo glutamilo de la proteína, adicionándose entonces CO_2 a ese carbono para formar el ácido γ-carboxiglutámico. En esta reacción se forma un epóxido de vitamina K que es inactivo, pero otra enzima, la vitamina K-epóxido-reductasa, reduce el epóxido para convertirlo de nuevo en quinona activa.

Los fármacos cumarínicos tienen la capacidad de inhibir las quinona-reductasas y la vitamina K-epóxido-reductasa. Por lo tanto, en su presencia se va consumiendo la cantidad existente de hidroxiquinona (activa) hasta que se agota y las proteínas dependientes de vitamina K van saliendo al plasma en forma sólo parcialmente carboxilada, es decir, inactivas. De hecho, es posible obtener anticuerpos diferentes frente a la protrombina plenamente carboxilada y frente a la anormal, lo cual es la base de un moderno inmunoanálisis durante el tratamiento con dicumarínicos, o para el diagnóstico de enfermedades hepáticas en las que los hepatocitos producen protrombina anormal.

Además de las cuatro proteínas señaladas, existen otras cuya γ-carboxilación depende también de la vitamina K: en el hígado (C, S, M y Z), el hueso (osteocalcina) y otros tejidos. El papel de las proteínas C y S como inactivadoras de los factores VIIIa y Va de la coagulación se ha descrito en A, 2.

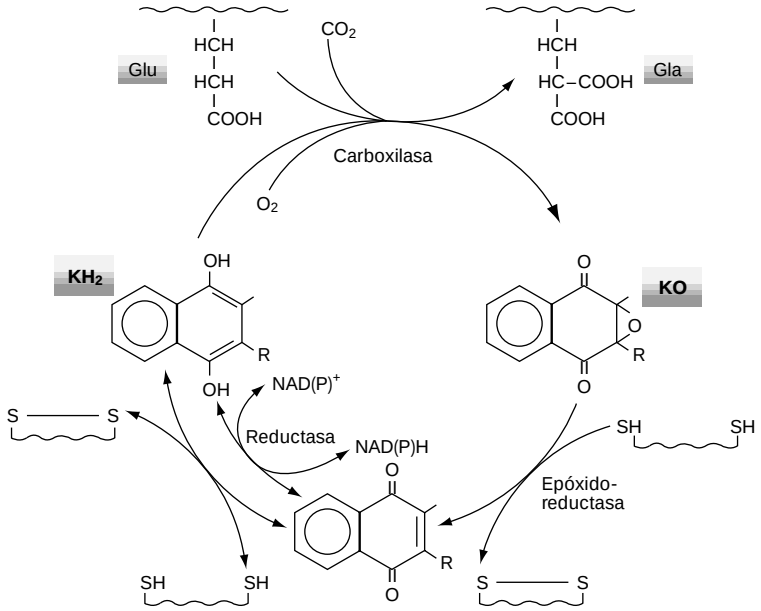


Fig. 46-8. Interacción entre el metabolismo de la vitamina K y la carboxilación del ácido glutámico en los factores vitamina K-dependientes, en el microsoma hepático. Las dos reductasas asociadas a ditioles pueden representar la misma enzima o compartir una subunidad común. Los anticoagulantes dicumarínicos inhiben fuertemente la actividad de estas dos unidades.

Tabla 46-5. Características farmacocinéticas de los principales anticoagulantes orales

	$t_{máx}$ (h)	Unión proteínas (%)	Semivida (h)	Efecto máximo (h)	Duración del efecto (días)
Acenocumarol	1-3	97	5-9[a]	36-48	1,5-2
Fenprocumón		99	96-216	48-72	7-14
Warfarina	3-9	97	30-40	36-72	4-5

[a] La forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la S(–).

3. Características farmacocinéticas

Su conocimiento es importante porque existe una relación estricta entre la forma libre y la actividad anticoagulante, que se puede valorar con el tiempo de protrombina. Además, existen múltiples factores endógenos (fisiológicos y patológicos) y exógenos (dieta y otros fármacos) que, al modificar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticoagulantes orales, alteran la coagulación en sentido hemorrágico o en sentido trombótico.

Existe un retraso entre el momento en que se alcanza la concentración máxima en sangre y la respuesta terapéutica medida en tiempo de protrombina. Este retraso se debe a dos factores: *a)* al tiempo necesario para que se alcancen los niveles estables, de acuerdo con su semivida, y *b)* al tiempo que debe transcurrir hasta que se agoten los factores de coagulación, cuyas semividas son de 6 horas para el factor VII, 24 horas para el factor IX, 40 horas para el factor X y 60 horas para el factor II.

Aunque todos se absorben bien por vía oral, su velocidad es variable según el preparado y según el paciente; el acenocumarol presenta un $t_{máx}$ de 1-3 horas, y la warfarina de 3-9 horas (tabla 46-5). Se unen intensamente a proteínas (> 95 %), atraviesan la barrera placentaria y están presentes en la leche materna. Se eliminan principalmente por metabolización. La semivida del acenocumarol racémico oscila entre 5 y 9 horas, pero la forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la forma S(–), lo que quizá sea una de las causas de su mayor actividad anticoagulante. Tarda 1,5-2 días en actuar y su efecto desaparece unas 36 horas después de suspender su administración. La warfarina se administra como mezcla racémica de sus dos enantiomorfos, R(+) y S(–), siendo su semivida de unas 40 horas. Ambas se metabolizan casi por completo en el retículo endoplásmico (fracción microsómica) del hepatocito, pero no sólo lo hace cada una a velocidades distintas sino que además sufre muchas variaciones de un individuo a otro.

La forma S(–) sufre hidroxilación y se convierte en 7-hidroxiwarfarina, con una semivida en la especie humana de unas 32 horas, mientras que la forma R(+) se metaboliza por reducción en derivados alcohólicos, parcialmente activos, con una semivida de 54 horas. El fenprocumón tiene una semivida extraordinariamente larga: 4-9 días.

4. Variabilidad en, la respuesta e interacciones

Existe una buena correlación entre dosis y nivel plasmático, y entre nivel y respuesta anticoagulante en individuos normales, pero cuando la terapéutica se prolonga durante mucho tiempo —lo que ocurre con frecuencia— aparecen variaciones en la respuesta a una misma dosis, lo que origina problemas prácticos y no pocos quebraderos de cabeza al médico y su paciente. Algunas de estas variaciones se deben al paciente que no sigue bien la pauta prescrita, otras al laboratorio cuyos métodos de valoración no son constantes, pero otras veces se debe a cambios en la afinidad del receptor, a variaciones en los niveles endógenos de vitamina K o de los factores de coagulación que de ella dependen y, finalmente, a otros factores que afectan su propia farmacodinamia.

El anticoagulante mejor estudiado en este aspecto ha sido la warfarina y a ella se referirá buena parte de lo que a continuación se estudia, pero dada la similitud estructural del acenocumarol (probablemente, el más empleado en España), pueden aplicarse a él los mismos conceptos (tabla 46-6).

A lo largo de un tratamiento prolongado con anticoagulantes orales pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K como consecuencia de modificaciones en la dieta (alimentos pobres o ricos en vitamina K) o en la capacidad absortiva (síndromes de pobre absorción en grasa y diarreas); el estado de la función hepática puede fluctuar, lo cual repercute sobre el metabolismo de la vitamina K, de los factores de la coagulación dependientes de ella y del propio anticoagulante. Es también muy probable que en el curso del tratamiento haya que utilizar otros fármacos, sea de forma continuada o intermitente, a causa de otras enfermedades o molestias que aparezcan. Estos fármacos acompañantes son fuente de numerosas interacciones, de carácter farmacocinético o farmacodinámico. Aunque existen listas interminables de interacciones, es preciso restringirlas a las que clínicamente han demostrado tener una clara repercusión. Las interacciones de carácter *farmacodinámico* se refieren a modificaciones en el estado de la vitamina K y de los factores endógenos dependientes de ella, a modificaciones

Tabla 46-6. Fármacos que alteran el tiempo de protrombina por interactuar con la warfarina, y mecanismos de interacción

Mecanismos farmacocinéticos (modifican los niveles de warfarina)	Mecanismos farmacodinámicos (modifican los niveles de warfarina)	Mecanismos desconocidos
1. *Prolongan el tiempo de protrombina*	1. *Prolongan el tiempo de protrombina*	1. *Prolongan el tiempo de protrombina*
a) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero S	*a)* Inhibición de la interconversión cíclica de vitamina K	*a)* Interacción demostrada
Fenilbutazona	Cefalosporinas de 2.ª y 3.ª generaciones	Eritromicina
Metronidazol	*b)* Otros mecanismos	Esteroides anabolizantes
Sulfinpirazona	Clorfibrato	*b)* Interacción menos convincente
Cotrimoxazol	*c)* Inhibición de la coagulación	Ketoconazol
Disulfiram	Heparina	Fluconazol
b) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero R	*d)* Aumento del metabolismo de factores de la coagulación	Isoniazida
Cimetidina	Tiroxina	Piroxicam
Omeprazol		Tamoxifeno
c) Inhibición no estereoselectiva del aclaramiento de isómeros R y S		Quinidina
Amiodarona		Fenitoína
2. *Reducen el tiempo de protrombina*	2. *Inhiben la función plaquetaria*	2. *Inhiben la función plaquetaria*
a) Reduce la absorción	Aspirina y otros AINE	Penicilinas
Colestiramina	Ticlopidina	Griseofulvina
b) Aumentan el aclaramiento metabólico	Moxalactam	
Barbitúricos	Carbenicilina y altas dosis de otras penicilinas	
Primidona		
Rifampicina		
Griseofulvina		
Carbamazepina		

Según Hirsch, 1991.

provocadas por fármacos sobre las funciones cardíaca, hepática y renal, con la consiguiente repercusión sobre la síntesis de estos elementos, o a modificaciones provocadas sobre otros parámetros de la hemostasia y la coagulación (cambios en la función plaquetaria o en la fibrinólisis).

Las interacciones de carácter *farmacocinético* tienen que ver con cambios inducidos sobre la absorción, la unión a proteínas y la excreción del anticoagulante, con especial importancia en los cambios del metabolismo (inducción o inhibición). En la tabla 46-6 se describen las interacciones más importantes y su mecanismo. Cabe destacar la importancia clínica que puede alcanzar la interacción estereoespecífica. La warfarina S es 5 veces más potente que la R; por lo tanto, fármacos que inhiban el aclaramiento metabólico del isómero S prolongarán el tiempo de protrombina mucho más que los que inhiban el aclaramiento del isómero R (tabla 46-6).

El mejor modo de evitar el riesgo que entrañan las interacciones (sean las hemorragias o la formación de trombos) es preverlas siempre que se incorpore o se suprima un fármaco de los señalados u otro nuevo cuyo riesgo potencial se desconozca. Procede en estos casos extremar las exploraciones de laboratorio.

5. Reacciones adversas

La principal es la hemorragia, en forma visible u oculta. Cuando el tiempo de protrombina es normal, la hemorragia puede deberse a un traumatismo o ulceración previa, y suele ser más abundante. Cuando el tiempo de protrombina está descendido, aparecen hemorragias espontáneas en localizaciones muy dispares: gastrointestinales, renales, mucosas, cerebrales, uterinas, hepáticas y pulmonares. Estas hemorragias guardan relación con la concentración de anticoagulante; precisamente, la dificultad de mantener un nivel constante debido a los múltiples factores individuales (fisiológicos, dietéticos y yatrógenos) dificulta esta forma de terapéutica y es causante de un no pequeño índice de morbididad, de ahí que, por cómoda que aparentemente resulte, la decisión de instaurar la terapéutica con anticoagulantes orales exige una previsión y una planificación en la que se tengan en cuenta todas las circunstancias personales de cada paciente, incluida la necesidad de que éste efectúe un buen cumplimiento, y el buen seguimiento por parte del médico. El uso concomitante del ácido acetilsalicílico, que altera la función plaquetaria y produce lesiones gástricas, aumenta la posibilidad hemorrágica.

Otras reacciones más raras son: diarrea, necrosis del intestino delgado, urticaria, alopecia, necrosis de la piel que empieza por equimosis extensas y dolores en la parte inferior del cuerpo o en la mama, entre el 3.º y el 10.º día de tratamiento, y está asociada sobre todo a déficit de proteína C y proteína S. Las indandionas producen reacciones de hipersensibilidad en el 1-3 % de los enfermos tratados (leucopenia, agranulocitosis, pirexia, erupción cutánea y necrosis tubular renal) que obligan a retirar el fármaco. Como atraviesan la barrera placentaria, actúan sobre el embrión y el feto. En el primer trimestre pueden ocasionar un cuadro fetal (10 %) con hipoplasia nasal, obstrucción de vías respiratorias superiores, calcificación condral generalizada y, en ocasiones, retraso mental. En el tercer trimestre reducen los factores fetales dependientes de vitamina K, pudiendo ocasionar hemorragias en el recién nacido.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 46-4.

6. Dosificación y su control

El *acenocumarol* se administra el primer día a la dosis de 4 mg en una sola dosis, el segundo otros 4 mg, y después de acuerdo con el tiempo de protrombina y el INR, tal y como se explica en la página siguiente (tabla 46-7). La *warfarina* se administra a la dosis inicial de 6-8 mg/día en una sola dosis diaria durante varios días, hasta alcanzar el intervalo de unidades INR. Después se administra la dosis diaria de mantenimiento.

La terapéutica anticoagulante oral precisa un cuidadoso control analítico ya que hay una gran variabilidad individual en la respuesta, no predecible por peso, edad, etc., y porque es muy estrecho el margen entre dosis ineficaz, adecuada y excesiva (bajo índice terapéutico). El test más comúnmente empleado es el *tiempo de protrombina.* Su oscilación responde a los cambios en los factores II, VII y X en proporción a sus semividas respectivas. El reactivo utilizado para su dosificación es una tromboplastina. Hay una gran variabilidad entre las que existen en el mercado, en función de su tejido de origen y del método de preparación, por lo que los resultados en un mismo paciente obtenidos con diferentes tromboplastinas no siempre son comparables y pueden originar confusión. Esto ha hecho imprescindible conocer la sensibilidad del reactivo a utilizar (*ISI*) en relación con una tromboplastina de referencia internacional estándar de la OMS (ISI:1), para expresar los resultados en forma de *razón normalizada internacional (INR)*: es el resultado teórico que se habría obtenido de haber valorado la muestra con la tromboplastina de referencia.

Tabla 46-7. Intensidad de la anticoagulación oral: valores recomendados de INR

	INR
Tratamiento de	
Trombosis venosa profunda	2,0-3,0
Trombosis de la vena subclavia	2,0-3,0
Embolia pulmonar	2,0-3,0
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica sistémica	
Fibrilación auricular	2,0-3,0
Recambio valvular cardíaco	
Válvula mecánica	2,5-3,5
Válvula biológica	2,0-3,0

El INR es la forma correcta de expresar los resultados del tiempo de protrombina en pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante de forma estable (tabla 46-7). En las primeras semanas de tratamiento es menos valorable, sobre todo si no se usan tromboplastinas con sensibilidad alta (ISI < 1,2).

Antídoto de los anticoagulantes orales. Es la **vitamina K_1** por vía SC o IV. Su efecto comienza a las 3-4 horas y el tiempo de protrombina se normaliza aproximadamente a las 8 horas. La suspensión de los anticoagulantes orales no produce una reducción inmediata de sus efectos sino que tarda un espacio de tiempo bastante largo, debido tanto a sus características cinéticas como al tiempo necesario, para que vuelvan a sintetizarse los factores dependientes de la vitamina K.

La actitud terapéutica variará según la importancia del sangrado o la intensidad de la coagulación, pudiendo reducir o suprimir momentáneamente el tratamiento, administrar vitamina K_1 a dosis de 0,5-10 mg por vía SC o IV, trasfundir plasma fresco en casos de hemorragia grave o intervención quirúrgica urgente, o concentrados de complejo protrombínico que se reserva para los casos en que la hemorragia amenaza la vida, o el paciente no puede tolerar la sobrecarga de volumen que aportaría el plasma.

Hay que tener en cuenta que si el paciente continúa precisando terapéutica anticoagulante oral tras la administración de vitamina K_1 a dosis altas, puede ser necesario el tratamiento concomitante con heparina en los días siguientes, hasta que el efecto de la vitamina K haya revertido.

En las hemorragias bucales, es buena opción el antifibrinolítico ácido tranexámico (v. III, C).

D. NUEVOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

1. Antitrombinas

Dado el papel primordial de la trombina en la patogenia de ciertas trombosis, especialmente la trombosis coronaria aguda, se ha desarrollado el estudio de fármacos que sean capaces de inhibir la trombosis de forma más directa que la heparina y con menos riesgo de producir hemorragias.

1.1. Hirudina

Es un polipéptido de 65 aminoácidos en cadena única (7 kD), que está producido por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Posee 3 puentes disulfuro y un residuo de tirosina sulfatada. Se obtiene hirudina recombinante a partir de cultivos de *E. coli.* La hirudina se fija directamente y con gran fuerza a la trombina cerca de su centro activo y la inactiva, pero además se fija a otros dominios de la trombina, formando un complejo no covalente altamente estable. Muestra, por lo tanto, una potente acción anticoagulante y antitrombótica, normalmente medidas mediante el TTPA. A diferencia de la heparina, consigue inhibir todas las acciones de la trombina sin necesidad de actuar a través de la AT III y es capaz de inhibir la trombina unida al coágulo; no es neutralizada por la heparinasa, el endotelio, los macrófagos, la fibrina o el activador 4 plaquetario; no provoca trombocitopenia; tiene una buena biodisponibilidad por vía SC (≅ 80 %), y es buena la relación dosis-efecto. Por vía SC, el máximo nivel plasmático se alcanza después de 1-2 horas y se mantiene largo tiempo. La $t_{1/2}$ terminal de la hirudina recombinante es de 1-2 horas.

Su principal reacción adversa, como en el caso de la heparina, es la hemorragia espontánea, pero dado que su relación entre actividad anticoagulante y actividad antitrombótica es más favorable que la de la heparina, se está estudiando el efecto de dosis que sólo elevan el TTPA unas 2-3 veces por encima del valor basal (0,1 mg/kg/h). Está siendo sometida a intenso estudio clínico en el tratamiento de la angina inestable y trombosis coronaria, prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda, angioplastia coronaria, etc. Uno de sus problemas es que no existe ningún antídoto que actúe rápidamente inhibiendo su acción.

1.2. Hirulog

Es un péptido bifuncional de 20 aminoácidos que combina dos fragmentos de la hirudina: uno situado en la porción C-terminal (que interactúa con una porción de la trombina) y otro de la porción N-terminal (que interactúa con el sitio catalítico de la trombina). Su K_D hacia la trombina es de $2{,}3 \times 10^{-9}$ mol/l. El complejo hirulog-trombina es inestable ya que la trombina rompe el enlace Pro-Arg del segmento N-terminal; por ello la $t_{1/2}$ medida por el TTPA es de menos de 40 min. El 20 % se elimina por orina. Prolonga el TTPA, pero no el tiempo de hemorragia. Se está ensayando en el tratamiento del infarto de miocardio y de la angina inestable; se observa reducción de la mortalidad y de los reinfartos.

El **hirugén** es un dodecapéptido que tiene los 12 residuos terminales de la hirudina. Su K_D hacia la trombina es de $1{,}5 \times 10^{-7}$ mol/l; forma un complejo con ella y la inhibe. Contiene la secuencia de péptidos situada en el receptor plaquetario que reconoce a la trombina; quizá por ello tenga cierta acción antiagregante.

2. Heparinoides

2.1. Danaparoid

Es un heparinoide de bajo peso molecular (6 kD) obtenido de mucosa de animales. Está formado por la mezcla de glucosaminoglucanos sulfatados: 83 % de heparán-sulfato (4-5 % con alta afinidad por la AT III), 12 % de dermatán-sulfato y 5 % de condroitín-sulfato. En varios modelos animales de trombosis, el danaparoid ha mostrado mayor eficacia que la heparina, con menores y más cortas hemorragias.

Posee una relación alta antifactor Xa/antitrombina, inhibiendo así la producción de trombina. La actividad anti-Xa está mediada por la AT III y la baja actividad antitrombina está mediada por el cofactor II de la heparina y la AT III. No afecta las plaquetas. Su semivida en términos de antitrombina es de 1,8 horas, mientras que como antifactor Xa es de 17 horas. Su biodisponibilidad por vía SC es completa. No es neutralizada por la protamina. Se elimina parcialmente por riñón. Puede ser útil para prevenir trombosis de venas profundas.

2.2. Sulodéxido

Contiene dos componentes: iduronil-glucosaminoglucano-sulfato con alta afinidad por AT III y un dermatán-sulfato con afinidad por el cofactor II de la heparina. Muestra actividad antitrombótica en varios modelos animales, probablemente porque bloquea la activación plaquetaria provocada por la trombina, inhibe la adhesividad plaquetaria y presenta cierta actividad anticoagulante y fibrinolítica. A dosis terapéuticas muestra actividad anti-Xa sin modificar el TTPA y el tiempo de trombina. Está siendo probada su eficacia como fármaco preventivo en pacientes que han sufrido infarto de miocardio.

3. Inhibidores del factor Xa

Puesto que los inhibidores directos de la trombina no afectan la síntesis de trombina, pueden dejar libres algunas moléculas de este factor. Una manera de impedir la formación de trombina es inhibir el factor Xa y evitar de ese modo el mecanismo por el que la trombina se autogenera a sí misma.

El **TAP** *(tick anticoagulant peptide)* es un péptido de 60 aminoácidos (6,85 kD) obtenido del insecto *Ornithodoros moubata*, que se fija al factor Xa de forma específica, estoiquiométrica y reversible, con una K_D de $0{,}18\text{-}0{,}3 \times 10^{-6}$ mol/l. La fijación se realiza en dos fases: la primera, de baja afinidad, en un sitio no catalítico del factor Xa, y la segunda, de alta afinidad, en el sitio catalítico. Eleva poco el TTPA. Se ha demostrado su capacidad para evitar la formación de trombos, tanto *in vitro* como *in vivo*, y una acción aditiva a la de los fármacos trombolíticos.

El **Org31540** es un pentasacárido sintético, químicamente idéntico al sitio de fijación por el que la heparina y otros glucosaminoglucanos de bajo peso molecular se fijan a la AT III. Su actividad antitrombótica se debe a su capacidad de potenciar la actividad antifactor Xa que posee la AT III. Actúa sobre el factor Xa y no sobre la trombina. La duración de su acción expresada en niveles anti-Xa es superior a la de la heparina no fraccionada y su actividad antitrombótica es similar a la de su actividad anti-Xa. La semivida de eliminación es de 14 horas y aumenta en los ancianos al disminuir el aclaramiento renal. El producto, todavía en estudio, parece que se tolera bien.

III. FARMACOLOGÍA DE LA FIBRINÓLISIS

A. MECANISMO DE LA FIBRINÓLISIS

El sistema enzimático fibrinolítico es complementario del sistema de la coagulación y funciona como mecanismo que equilibra la formación y deposición de fibrina en los sistemas vascular y extravascular.

La fibrinólisis se produce por el ataque enzimático de otra serín-proteasa, la *plasmina,* sobre la fibrina recién formada (fig. 46-9), pero la plasmina se encuentra normalmente en forma de precursor inactivo: el *plasminógeno,* una β-globulina que, según la longitud de su cadena, presenta las variantes Glu- y Lys-plasminógeno.

El plasminógeno existe en dos fases: libre en el plasma o asociado a la fibrina. Es precisamente el asociado a la fibrina el que resulta más selectivamente activado por

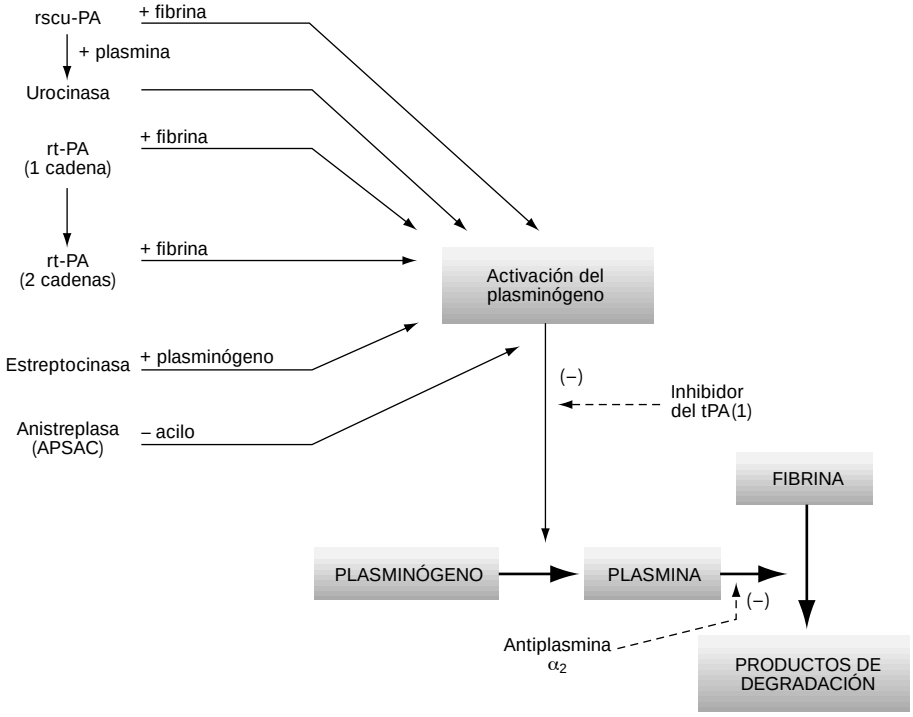


Fig. 46-9. Acciones de los fármacos fibrinolíticos.

la acción del *activador tisular del plasminógeno* (tPA), una proteína específica liberada por las células endoteliales.

Cuando se forma la fibrina insoluble del coágulo, quedan adsorbidas a ella pequeñas cantidades de plasminógeno del plasma junto con el activador del plasminógeno. La afinidad del activador por el plasminógeno se incrementa unas 600 veces si hay fibrina, lo que permite una activación más eficiente. En estas condiciones, el tPA cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina al hidrolizar el enlace peptídico Arg_{560}-Val_{561}. La plasmina comienza a hidrolizar la fibrina sin ser perturbada por el inhibidor antiplasmina α_2 (v. más adelante), ya que la afinidad de las plasminas por la fibrina es mayor que la de la antiplasmina α_2.

La activación del plasminógeno requiere la eliminación de los primeros 76 aminoácidos y la hidrólisis de la cadena restante en dos fragmentos unidos por un puente disulfuro, convirtiéndose en plasmina. El fragmento largo o cadena pesada sirve para asociarse a residuos de lisina de la fibrina, mientras que el fragmento ligero contiene el sitio activo centrado en la serina. La plasmina no sólo tiene gran afinidad por la fibrina sino también por el fibrinógeno y los factores de la coagulación V y VIII, pero si no encuentra a sus sustratos, la plasmina es inmediatamente inactivada por inactivadores del plasma, principalmente la antiplasmina α_2. La plasmina ataca al fibrinógeno y a la fibrina por proteólisis sucesivas; del fibrinógeno se originan diversos productos de degradación, unos llamados intermediarios, X e Y, y otros tardíos, D y E. A partir de la fibrina, los productos de degradación son más complejos a causa de los dímeros formados durante la polimerización.

El plasminógeno puede ser activado por diversos *activadores,* algunos de los cuales se encuentran previamente como proactivadores: *a)* extrínsecos o tisulares presentes en el endotelio vascular y en muchos otros tejidos (próstata y endometrio); *b)* intrínsecos en la sangre, activados por el sistema de contacto que activa la calicreína y el factor XII; *c)* exógenos del tipo de la urocinasa y la estreptocinasa. Los activadores endógenos se ven sometidos, a su vez, a la influencia de *inhibidores* o *antiactivadores* que neutralizan su actividad; entre ellos está un antiactivador α-globulina, un antiactivador plaquetario y un inhibidor específico de la urocinasa. Finalmente, existen también *inhibidores directos de la plasmina:* la antiplasmina α_1 de acción inmediata e irreversible, la α_2 de acción inmediata y reversible, la antitripsina α_1 que destruye la plasmina lentamente, y la AT III, sobre todo si está asociada a la heparina.

B. FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS ACTIVADORES DE LA FIBRINÓLISIS

En el momento presente la terapéutica trombolítica se basa en la utilización de compuestos que tienen la capacidad de favorecer el mecanismo de la fibrinólisis mediante la activación del plasminógeno (fig. 46-9). Puesto que el plasminógeno se fija a la fibrina durante la formación de un trombo, esta unión dota al sistema enzimático plasminógeno-plasmina de especiales propiedades fibrinolíticas, ya que el plasminógeno unido a fibrina es más susceptible a la acción de los activadores que el plasminógeno libre del plasma.

1. Origen y características químicas

a) **Estreptocinasa y anistreplasa.** La estreptocinasa es una proteína de 47 kD de peso molecular, que se obtiene de cultivos de estreptococos β-hemolíticos de tipo C. Presenta gran afinidad por el plasminógeno, con el que se une en proporción estoiquiométrica 1:1, conformándose el complejo estreptocinasa-plasminógeno que ad-

quiere un carácter activador proteolítico del propio plasminógeno.

La anistreplasa es un complejo equimolar formado por la estreptocinasa (200.000 UI) y el Lys-plasminógeno, cuyo centro catalítico de la plasmina resulta protegido (inactivado) por acilación con grupos p-anisoil (APSAC). Esta combinación permite su empleo por vía IV con fines trombolíticos.

b) **Urocinasa y derivados.** La urocinasa es una proteína de doble hebra con peso molecular de 32-54 kD, aislada inicialmente de la orina humana, que posee propiedades proteolíticas, por lo que se comporta como activadora directa del plasminógeno. La tecnología de ADN recombinante ha permitido la síntesis del llamado **activador del plasminógeno de tipo urocinasa de cadena única** (rscu-PA), que muestra especificidad por la fibrina.

c) **Activador tisular del plasminógeno o alteplasa** (tPA). Es sintetizado por las células endoteliales como un polipéptido de cadena única (72 kD) que mediante hidrólisis por proteasas endógenas (plasmina, calicreína, factor X activado) se convierte en tPA de dos cadenas unidas por un puente disulfuro: una cadena pesada y otra ligera que es la que contiene el sitio activo propio de las serín-proteasas.

El tPA es actualmente sintetizado por técnicas de ADN recombinante, bien en forma de una cadena o en forma de dos cadenas. El producto sintético aprobado para uso humano, la alteplasa, de peso molecular de 63-65 kD, contiene preferentemente la especie de una sola cadena; se obtiene a partir de una línea celular de ovario de hámster transfectado con cADN del producto humano natural. Si hay fibrina, la eficacia catalítica de ambas formas (natural y recombinante) es similar; durante la fibrinólisis, el tPA de cadena única se transforma en tPA de cadena doble. La propiedad más específica del tPA frente a los demás activadores del plasminógeno (estreptocinasa y urocinasa) es la enorme potenciación que sufre su actividad enzimática cuando se encuentra en presencia de fibrina, probablemente como consecuencia de cambios conformacionales en la molécula del tPA o del plasminógeno.

Una nueva variante, también obtenida por técnicas de ADN recombinante en *E. coli,* es la **reteplasa.** Es un péptido de cadena única (39,6 kD) que contiene los aminoácidos 1 a 3 y 176 a 527 del tPA endógeno. Retiene los dominios *kringle 2* y proteasa, pero carece de los *kringle 1,* «dedo» y factor de crecimiento epidérmico (EGF). La ausencia de *kringle 1* y EGF influye en que se fije menos a receptores hepáticos, sea aclarado más lentamente y tenga una semivida más larga; la ausencia del dominio «dedo» reduce la afinidad por la fibrina.

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Los actuales compuestos trombolíticos actúan directa o indirectamente como elementos activadores del plasminógeno. Todos ellos poseen características propias que afectan la velocidad y la especificidad de la reacción, pero en definitiva terminan por provocar la rotura peptídica del plasminógeno a la altura del enlace entre la arginina (560) y la valina (561), produciendo así las dos cadenas, pesada y ligera, que están unidas por enlaces disulfuro; como se ha indicado, la cadena ligera contiene el sitio activo de serina con propiedades fibrinolíticas.

La estreptocinasa es un activador indirecto. Por sí misma carece de actividad proteolítica, pero se combina con el plasminógeno en proporción 1:1 para formar un complejo activador (fig. 46-9). En este complejo estreptocinasa-plasminógeno queda libre el centro activo hidrolítico de serina, el cual hidroliza el resto de plasminógeno a la altura de los enlaces arginina-valina, convirtiéndolo en plasmina. Conforme continúa el proceso, el complejo estreptocinasa-plasminógeno se convierte gradualmente en la forma estreptocinasa-plasmina, que tiene capacidad de transformar el plasminógeno en plasmina.

La estreptocinasa no sólo activa el plasminógeno unido a la fibrina sino también el soluble del plasma, lo que origina un estado de hiperplasminemia. El nivel de plasmina activa dependerá de la velocidad de activación y de la velocidad de inactivación por los diversos inhibidores (antiplasmina α_2 y macroglobulina α_2), y del aclaramiento por el sistema reticuloendotelial. Durante este período de hiperplasminemia, muy variable según cada individuo, pero generalmente bien tolerado, es también degradado el fibrinógeno en los productos indicados, algunos de los cuales son inhibidores de la polimerización de fibrina. Si a ello se suma que la plasmina degrada parcialmente los factores V y VIII, se comprende que aparezca una alteración en la hemostasia que se va resolviendo lentamente a medida que la terapéutica continúa. Ésta puede ser la causa de que aumente el riesgo de hemorragia, pero, a su vez, contribuye a la acción trombolítica general.

La urocinasa es una proteasa que actúa como un activador directo del plasminógeno (fig. 46-9); hidroliza la cadena única del plasminógeno convirtiéndolo en las dos cadenas propias de la plasmina, antes descritas, dejando libre su acción fibrinolítica. A diferencia de la estreptocinasa, tiene mayor afinidad por el plasminógeno unido a fibrina que por el del plasma, por lo cual teóricamente consigue lisar el coágulo sin que se altere tanto el mecanismo de la hemostasia. Pero, en la práctica clínica, no se aprecian diferencias entre ambos productos, ni en la eficacia clínica ni en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

La anistreplasa tiene acilado, y por lo tanto inactivo, el centro catalítico de la porción de plasmina, pero esta acilación no perturba la afinidad selectiva de la fracción plasminógeno por la fibrina. Dentro del organismo, la anistreplasa es desacilada paulatinamente (fig. 46-9), pero puesto que la mayor parte está unida a la fibrina, la acción lítica sobre el coágulo es prolongada y más efectiva que si estuviera circulando en el torrente sanguíneo. La desacilación es lenta, por lo que, a diferencia de lo que ocurre con la estreptocinasa, no se generan grandes can-

tidades de plasmina. A las dosis usadas habitualmente, la anistreplasa también produce una rápida disminución del fibrinógeno, el plasminógeno, la antiplasmina o los factores V y VIII, provocando un estado fibrinolítico sistémico.

El rscu-PA tiene particular especificidad por la fibrina; esto puede deberse a la gran afinidad que presenta por el plasminógeno unido a la fibrina. En presencia de pequeñas cantidades de plasmina, el rscu-PA se convierte en urocinasa sobre la superficie de fibrina.

El tPA activa el plasminógeno mediante su sitio activo de tipo serina que se encuentra en la cadena ligera. La actividad catalítica de los tPA de hebra única o de doble hebra no difiere cuando se encuentran ambos en presencia de fibrina, pero, en ausencia de ésta, el tPA de doble hebra es mucho más activo. Esta particular afinidad por la fibrina es una de las características más interesantes, ya que incrementa notablemente su actividad enzimática. La afinidad del tPA por el Glu-plasminógeno aumenta unas 400 veces si existe fibrina, facilitando así la formación de plasmina sobre la superficie de fibrina.

Tanto el plasminógeno como el tPA se unen a la fibrina mediante los dominios *kringle* presentes en ambas moléculas (el 5.º del plasminógeno y el 2.º del tPA), y el dominio de tipo I *(dedo)* del tPA. Como consecuencia de esta unión a la fibrina, aparecen cambios conformacionales en el plasminógeno o en el tPA que son responsables de la acción catalítica.

Varios factores plasmáticos inhiben la acción del tPA sobre el plasminógeno (fig. 46-9); el inhibidor plasmina α_2 que, además de inhibir la plasmina, se fija al tPA y lo inhibe, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), y el PAI-2, que es más activo frente al tPA de cadena única.

Todos estos compuestos difieren en su propensión a activar el plasminógeno del plasma. Posiblemente, el tPA y el rscu-PA sean los más fibrino-selectivos porque activan más el plasminógeno asociado a fibrina que el plasminógeno del plasma, pero cuando se usan a dosis farmacológicas, como por ejemplo en el infarto de miocardio, se consigue el mayor estado lítico con la estreptocinasa y la anistreplasa, seguidas de la urocinasa, en tanto que es moderada la acción del activador del plasminógeno-urocinasa de cadena única y del tPA de doble cadena, y menor la del tPA de cadena única.

3. Características farmacocinéticas

Todos estos compuestos fibrinolíticos deben administrarse por vía parenteral, preferentemente por vía IV, ya que no se absorben por vía oral. La estreptocinasa es aclarada del plasma en dos fases: la primera tiene una semivida de 18 min y se debe a la existencia de anticuerpos que se combinan con ella para producir un complejo que es rápidamente eliminado del plasma; la segunda tiene una semivida de 80 min y refleja la velocidad con que se combina con el plasminógeno, de ahí que variará en función de la dosis de estreptocinasa y de la disponibilidad de plasminógeno. La urocinasa alcanza su máximo poder fibrinolítico a las 2 horas de infusión y tiene una semivida de 10-20 min, siendo parcialmente excretada por la orina. La actividad de la anistreplasa depende de la velocidad con que es desacilada; la semivida de desacilación es de 105 min, por lo que presenta una actividad más prolongada. La alteplasa tiene una $t_{1/2\alpha}$ de 4 min y una $t_{1/2\beta}$ de 30 min. Esta brevedad de su acción se debe al rápido aclaramiento hepático y obliga a administrarla en infusión IV. La reteplasa tiene una $t_{1/2\alpha}$ de 14 min y una $t_{1/2\beta}$ de 175 min, lo que permite administrarla en forma de bolo IV; esto puede ser ventajoso en el tratamiento de urgencia de una trombosis miocárdica o cerebral. Pero la acción biológica de los fibrinolíticos sobrepasa su semivida plasmática, en primer lugar porque se fijan al trombo y continúan actuando en él y, en segundo lugar, porque su acción se dirige a formar plasmina, cuya semivida es más prolongada.

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las complicaciones hemorrágicas que pueden ocurrir en las primeras 24 horas o a lo largo de 1-2 semanas siguientes a la administración, cuando se ha instituido la terapéutica anticoagulante complementaria. En su patogenia intervienen varios factores relacionados con los propios componentes de la sangre, la pared vascular y el tapón hemostático. Pueden provocar un estado proteolítico en la sangre, caracterizado por la degradación de la fibrina y fibrinógeno, de los factores de la coagulación V y VIII, de las proteínas de adherencia trombospondina y fibronectina, y de los receptores plaquetarios (glucoproteínas) Ib y IIb/IIIa; todo ello contribuye a hacer la sangre hipocoagulable y a reducir la agregabilidad de las plaquetas y su adhesividad a las paredes del vaso. Por todo ello, cualquier punto de lesión vascular en el cual se pudiera formar un tapón plaquetario queda comprometido por la acción fibrinolítica. De ahí que, de todos los factores señalados, sea la lesión vascular, y no el estado de la coagulación sanguínea, el elemento que más contribuye a la yatrogenia hemorrágica de los pacientes tratados con fármacos fibrinolíticos. No existe, pues, una buena correlación entre el grado de hipofibrinogenemia y la incidencia de hemorragias; así, aun cuando la estreptocinasa y la anistreplasa reducen más el fibrinógeno plasmático que el tPA, la incidencia de hemorragias intracraneales es similar. Las complicaciones hemorrágicas se evitan mediante una buena selección de los pacientes (v. contraindicaciones en la tabla 46-8), la eliminación de maniobras invasivas, la limitación en la duración del tratamiento y el uso racional de fármacos anticoagulantes.

La hemorragia ha de tratarse de acuerdo con su intensidad y localización. Se debe suspender la administración de fibrinolíticos y administrar plasma fresco o crioprecipitado. Si la hemorragia es cerebral, se administrará un inhibidor de la fibrinólisis (ácido ε-aminoca-

proico y ácido tranexámico); no así si la hemorragia se encuentra en el tracto genitourinario por el peligro de producir un trombo y obstrucción.

La estreptocinasa y la anistreplasa pueden producir reacciones alérgicas, a veces relacionadas con infecciones estreptocócicas previas; estas reacciones toman formas diversas, desde erupciones cutáneas hasta broncoconstricción y edema angioneurótico, son controlables con antihistamínicos y pueden ser prevenidas con hidrocortisona, 100 mg IV, seguida de la misma dosis oral cada 12-24 horas. La estreptocinasa produce intensa hipotensión, sobre todo si se administra de forma rápida, debido principalmente al incremento de bradicinina; esta hipotensión es claramente menor en el caso de la anistreplasa e inexistente con los demás productos fibrinolíticos. En ocasiones pueden provocar fenómenos hipertérmicos, que ceden con antitérmicos.

La creciente utilización de fibrinolíticos en la fase inicial del infarto agudo de miocardio para conseguir una recanalización del vaso, ha puesto de manifiesto los problemas que en ocasiones genera la rápida reperfusión de un miocardio previamente isquémico y que se expresan sobre todo en forma de arritmias transitorias.

C. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

1. Concepto y características químicas

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula del plasminógeno, a la que se fijan e inactivan. Las más importantes son las denominadas inhibidores aminocarboxílicos, derivados de aminoácidos: el **ácido tranexámico,** el **ácido ε-aminocaproico** y el **ácido p-aminometilbenzoico.** Existe además un inhibidor natural de carácter polipéptido, la **aprotinina,** con afinidad por varias enzimas proteolíticas.

2. Ácido tranexámico y ácido ε-aminocaproico

2.1. Características químicas

El ácido ε-aminocaproico o ácido 6-aminohexanoico (fig. 46-3) fue diseñado como derivado de la lisina, dada la importancia de este aminoácido en el proceso de la hidrólisis activadora del plasminógeno. El ácido tranexámico es el estereoisómero *trans* del ácido 4-aminobutilciclohexano carboxílico. Son esenciales para la actividad antifibrinolítica la existencia de los grupos carboxílico y amino libres, y su separación por la distancia de una cadena de cinco carbonos.

2.2. Mecanismo de acción

Forman un complejo reversible con el plasminógeno a la altura del sitio en que esta proenzima se ha de fijar a la lisina, provocándole un cambio conformacional. Este sitio es crítico para la unión del plasminógeno y de la cadena pesada de la plasmina al monómero de fibrina, precisamente a la altura de los residuos lisina de la fibrina. La interacción con la fibrina es completamente bloqueada por los aminoácidos sintéticos, ya que la saturación del sitio de fijación de lisina mediante el ácido tranexámico y sus congéneres desplaza al plasminógeno de la superficie de fibrina. En consecuencia, se retrasa la fibrinólisis porque, con independencia de la velocidad con que se forme la plasmina, ésta no se puede fijar al fibrinógeno ni a la fibrina, impidiendo así la acción proteolítica sobre la fibrina. De este modo, los fármacos antifibrinolíticos retrasan o impiden la disolución de la fibrina hemostática, estabilizando las estructuras de fibrina.

En conjunto, el ácido tranexámico es unas 6-10 veces más potente que el ácido ε-aminocaproico, y el ácido p-aminometilbenzoico unas 3 veces. El ácido tranexámico inhibe también competitivamente la activación de la enterocinasa, y a dosis grandes inhibe no competitivamente la plasmina.

2.3. Características farmacocinéticas

Se absorben bien por vía oral, alcanzándose los niveles máximos alrededor de las 2 horas. Las semividas son de 80 min para el ácido tranexámico, 1,5-2 horas para el ε-aminocaproico y 1 hora para el p-aminometilbenzoico. Se metabolizan en muy escasa cantidad, eliminándose en su mayor parte por orina de forma activa, donde alcanzan altas concentraciones. El ácido tranexámico difunde con facilidad a los tejidos, apareciendo en el semen, el líquido sinovial y el tejido fetal.

2.4. Reacciones adversas

Son muy escasas, y menos frecuentes con el ácido tranexámico que con el ε-aminocaproico, probablemente porque, al ser más potente, las dosis son menores. Por ello es más recomendable el uso de ácido tranexámico. Pueden aparecer náuseas, diarrea, y en ocasiones, reacción ortostática. Se pueden formar trombos extravasculares (p. ej., en vías urinarias si hay hematuria) resistentes a la fibrinólisis fisiológica. Hay un riesgo, al menos teórico, de tendencia a aumentar la actividad trombótica. El ácido ε-aminocaproico puede producir insuficiencia renal aguda y miopatía como reacciones idiosincrásicas raras.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

La dosis habitual de ácido tranexámico es 0,5-1 g, 2-3 veces al día por vía IV, empezando inmediatamente después del acto quirúrgico, y siguiendo al cabo de unos días con 1-1,5 g por vía oral, 3-4 veces al día. Las dosis han de espaciarse en caso de insuficiencia renal.

a) Prevención de hemorragias posquirúrgicas y postraumáticas. En cirugía renal y prostática está comprobada su eficacia para reducir la incidencia de hemorragias secundarias, pero si la hemorragia es intensa, cabe el riesgo de que se facilite la formación de coágulos que produzcan retención urinaria. Puede ser útil también para evitar las hemorragias después de la extracción de amígdalas y adenoides. En los traumatismos oculares se ha demostrado su eficacia para evitar el riesgo de que aparezcan hemorragias secundarias producidas por la fibrinólisis del coágulo formado inicialmente.

b) En relación con las recidivas hemorrágicas tras una *hemorragia subaracnoidea,* no es fácil establecer un criterio de eficacia; al parecer, el ácido tranexámico reduce el número de recidivas en los pacientes que sobreviven a la rotura inicial del aneurisma, pero la mortalidad total al parecer no mejora, quizá porque se asocien otros factores de complicación, como la isquemia cerebral por vasospasmo.

c) Es útil en las *hemorragias intensas, por tratamiento trombolítico,* sobre todo si se precisa intervención quirúrgica urgente; también lo es en las *menorragias* producidas por dispositivos intrauterinos y en las *extracciones dentarias* en pacientes hemofílicos o tratados, con anticoagulantes orales, administrándolo en forma de enjuague.

d) En el *edema angioneurótico* hereditario existe un déficit de inhibidor de la esterasa C_1, por lo que puede haber una activación descontrolada del complemento. El ácido tranexámico parece inhibir la acción facilitadora de la plasmina sobre la conversión de C_1 en su forma activa. De este modo, reduce el número e intensidad de los ataques.

3. Aprotinina

Es un polipéptido natural de 58 aminoácidos que inhibe diversas serín-proteasas, como la tripsina, la plasmina y la calicreína, previa formación de un complejo entre ambos compuestos (v. cap. 21). Su unión a la plasmina es reversible y lo hace incluso si la plasmina se encuentra previamente asociada a la estreptocinasa.

Debe administrarse por vía IV: tiene una semivida de 2 horas y es metabolizada principalmente en el riñón. No atraviesa la barrera hematoencefálica y lo hace difícilmente al feto. En ocasiones produce reacciones de hipersensibilidad.

Se ha utilizado en el tratamiento de la *pancreatitis aguda* para inhibir la tripsina, pero su eficacia es, como mínimo, discutible. Se utiliza en el trasplante hepático para corregir la fibrinólisis sistémica; asimismo en *circulación extracorpórea,* donde reduce la pérdida total de sangre y parece que protege frente a la isquemia miocárdica. En combinación con el ácido tranexámico se ha empleado para prevenir la recaída tras *hemorragia cerebral,* en la que quizá disminuya la incidencia del componente vasospástico. En el *shock hemorrágico,* por su capacidad de inhibir proteasas abundantemente liberadas en el curso de las alteraciones microcirculatorias y tisulares, puede prevenir la aparición del denominado pulmón en shock.

Aunque no es eficaz para el control de una hemorragia gastrointestinal masiva, puede ayudar en sangrados ligeros crónicos de pacientes con defectos hemostáticos asociados (trombopenias, enfermedad de von Willebrand, etc.), o en los que no son candidatos a la cirugía u otros procedimientos invasivos.

La dosis inicial ha de ser de 15.000-20.000 UIK/kg (unidades inactivadoras de calicreína), por vía IV, seguida de 200.000 UIK cada 4 horas en infusión continua (50.000/hora).

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

Dada la frecuencia con que se superpone el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y antifibrinolíticos, la gravedad de muchas de las enfermedades en que se emplean y la gravedad de las complicaciones que sobrevienen cuando el tratamiento es por exceso o por defecto, se ha preferido reunir de manera sistematizada en una sola sección todos los capítulos correspondientes a las indicaciones terapéuticas de cada grupo. Asimismo, el creciente auge de una terapia cada vez más agresiva y vigorosa, al amparo de los beneficios que reporta, obliga a ofrecer una exposición completa en relación con cada condición patológica.

1. Enfermedad tromboembólica venosa

Es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes hospitalizados. La mortalidad general hospitalaria por tromboembolia pulmonar (TEP) es responsable aproximadamente del 10 % de las muertes, siendo el diagnóstico en el 70-80 % de los casos *post mortem*. Aunque la terapéutica anticoagulante es muy efectiva como tratamiento, dos tercios de los pacientes que fallecen lo hacen los 60 min posteriores al inicio de los síntomas, cuando dicho tratamiento no ha podido ser iniciado o aún no es efectivo, de ahí que la profilaxis para prevenir la morbimortalidad pueda ser más eficaz que el tratamiento de la enfermedad ya establecida.

1.1. Profilaxis

Se han establecido unos factores de riesgo (edad avanzada, tromboembolia previa, enfermedad maligna, inmovilidad prolongada, infarto agudo de miocardio, etc.) y unos procedimientos quirúrgicos (sobre todo, ortopédicos) según los cuales se clasifica a los pacientes en riesgo bajo, moderado o alto. En general, debe llevarse a cabo profilaxis en todos los pacientes con riesgo moderado y alto. Los fármacos más utilizados son las heparinas.

a) Heparinas no fraccionadas. Reducen la incidencia tromboembólica a la mitad en relación con los pacientes quirúrgicos no sometidos a profilaxis. La dosis recomendada es de 5.000 UI por vía SC cada 8 horas para pacientes de alto riesgo y cada 12 horas en los de riesgo moderado. No precisa control de laboratorio. En caso de intervención quirúrgica se debe administrar la dosis inicial 2 horas antes de practicarla. En pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía ortopédica se aconseja administrar dosis ajustadas según el control biológico, hasta obtener un TTPA-R entre 1,3 y 1,5.

La duración de la profilaxis depende de los factores de riesgo de cada paciente; en general se aconseja mantenerla hasta la desaparición de dichos factores o, en caso de intervención quirúrgica, hasta la completa movilización del paciente.

b) Heparinas de bajo peso molecular. Reducen la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) más que la no fraccionada, habiéndose convertido en el fármaco de elección con fines profilácticos. Se administran una vez al día por vía SC, y aunque las pautas posológicas difieren para cada preparado, oscilan entre 2.000 y 3.000 UI anti-Xa. En pacientes con alto riesgo sometidos a cirugía ortopédica, la dosis recomendada aumenta a 4.000-5.000 UI anti-Xa. Son eficaces también los regímenes iniciados en el preoperatorio con dosis bajas, que después se incrementan en el postoperatorio.

c) Otros fármacos. Aunque los *anticoagulantes orales* han demostrado su eficacia, sobre todo en cirugía de cadera, el estrecho control biológico necesario para mantener el INR entre 2 y 2,5 y el incremento de complicaciones hemorrágicas desaconsejan su empleo. Los *antiagregantes plaquetarios* son poco eficaces. Los *dextranos*, aunque son útiles en pacientes de riesgo moderado, la necesidad de mantener el acceso venoso, el riesgo de sobrecarga de volumen para algunos pacientes y las reacciones de hipersensibilidad que a veces provocan, los hacen poco utilizables.

1.2. Tratamiento

Se utilizan fármacos anticoagulantes (heparinas y orales) cuyo objetivo es evitar tanto la extensión como la recidiva del proceso trombótico, y fármacos fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa, rt-PA) que pretenden eliminar de forma rápida y total el trombo o émbolo. Además existen nuevos fármacos que en la actualidad están siendo sometidos a estudios clínicos con expectativas favorables, como hirudina, APSAC, scu-PA, prourocinasa, etc. La anticoagulación es obligada en las TVP proximales, así como en el TEP; más discutida es en las TVP distales.

Tabla 46-8. Contraindicaciones del uso de fibrinolíticos

Absolutas
Neurocirugía reciente, traumatismo craneal o hemorragia del SNC
Aneurisma intracraneal
Ictus en los últimos 6 meses
Hemorragia interna reciente o activa
Hipertensión no controlada
Relativas
Cirugía o biopsia de un órgano en las 2 semanas previas
Traumatismo grave reciente
Punción reciente en vasos mayores no compresibles
Endocarditis infecciosa
Embarazo o parto reciente
Trastornos de la hemostasia
Edad mayor de 75 años
Infección estreptocócica

a) Heparinas no fraccionadas. Su eficacia es manifiesta tanto en las TVP como en TEP. Se recomienda la vía IV preferentemente en infusión continua. El TTPA-R debe oscilar entre 1,5 y 3, y la duración del tratamiento debe ser de 5 a 10 días para continuar posteriormente con anticoagulantes orales. Debe existir una fase de superposición de tratamiento con heparina y con anticoagulantes orales durante 4-5 días, hasta conseguir que el INR esté en intervalo terapéutico durante 2 días consecutivos. Algunos autores consiguen resultados similares a los de esta pauta iniciando simultáneamente el tratamiento con heparina y anticoagulantes orales.

b) Heparinas de bajo peso molecular. Están siendo introducidas para el tratamiento de la TVP, donde varios metaanálisis indican que son superponibles o incluso más eficaces y tolerables que las no fraccionadas. En cambio, su eficacia y las dosis adecuadas todavía no están bien precisadas en el TEP. Tienen la ventaja de no necesitar acceso venoso ni control de laboratorio, lo que facilita el tratamiento domiciliario. Las dosis se establecen según el peso del paciente y el preparado comercial (tabla 46-3). En cuanto a la duración del tratamiento y la sustitución por anticoagulantes orales, sirve lo descrito para las heparinas no fraccionadas.

c) Anticoagulantes orales. Han demostrado claramente su eficacia. La dosificación se inicia de forma concomitante, como se ha indicado más arriba. Las dosis han de estar cuidadosamente ajustadas a los márgenes terapéuticos recomendados: INR entre 2 y 3. No hay unanimidad sobre la duración del tratamiento, pero se aconseja un mínimo de 3 meses. Los pacientes con trombosis recurrentes, trombofilia, tumores, etc., deben ser tratados de forma prolongada.

d) Trombolíticos. Pretenden eliminar de forma rápida y radical el trombo. En la enfermedad tromboembólica venosa, los tres fármacos de que se dispone son estreptocinasa, urocinasa y rt-PA. Su aplicación óptima no está todavía bien definida y ha de hacerse de forma individualizada. Las indicaciones más consensuadas son para los pacientes jóvenes con trombosis proximal reciente, objetivada por flebografía ascendente, de menos de 72 horas de evolución, así como en el TEP masivo en el que son tratamiento de elección. Este tratamiento se inicia una vez suspendida la heparina y cuando el TTPA-R es < 1,5.

Las dosis utilizadas por vía IV son las siguientes: estreptocinasa, 250.000 UI como dosis de choque y 100.000 UI/h como dosis de mantenimiento; urocinasa: 4.400 UI/kg como dosis de choque y 4.400 UI/kg/h como dosis de mantenimiento; rt-PA, 100 mg en 2 horas. La duración de la terapéutica más recomendada es: 24 horas para la estreptocinasa en caso de TEP y 48-72 horas según evolución en caso de TVP. Con la urocinasa, se recomienda una duración de 12 horas en caso de TEP y 48 horas en TVP, pero hay pautas más recientes de urocinasa a altas dosis en infusiones cortas (de 15.000 a 20.000 UI/kg en 10 min seguida de heparina a dosis terapéuticas), que han obtenido buenos resultados.

Se debe realizar una valoración hemostática al término del tratamiento, con el objeto de pautar una continuación de la heparinoterapia una vez que el fibrinógeno alcance un nivel > 1 g/l, y posteriormente se trata con anticoagulantes orales. Es importante señalar que no está demostrada la utilidad de ninguna prueba analítica para la predicción del éxito terapéutico o del riesgo hemorrágico. Asimismo, el uso de trombolíticos está limitado por la alta proporción de pacientes que presentan contraindicaciones (tabla 46-8) y por el riesgo de accidentes hemorrágicos.

2. Enfermedad arterial periférica

El objetivo de la terapéutica antitrombótica es evitar la progresión oclusiva, las complicaciones trombóticas tras intervenciones quirúrgicas reconstructivas, las complicaciones vasculares en otros territorios

arteriales y la restauración del flujo sanguíneo en la extremidad isquémica.

a) Insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores. Se utilizan antiagregantes plaquetarios. El AAS solo a dosis de 80-325 mg/día, o asociado a dipiridamol (75 mg, 3 veces al día), a largo plazo es el tratamiento de elección para frenar la progresión y prevenir el alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares en forma de ictus o infarto de miocardio. La ticlopidina, pentoxifilina, picotamida, etc., han mostrado efectos beneficiosos, pero se necesita mayor confirmación.

b) Oclusión arterial aguda periférica. Se combina la técnica quirúrgica con la terapia antitrombótica. Los pacientes sometidos a tromboembolectomía se tratan con heparina y posterior anticoagulación oral (INR entre 2 y 3) para prevenir la embolia recurrente. Si se retrasa la revascularización quirúrgica, es aconsejable mantener el tratamiento con heparina comenzando con un bolo de 5.000-10.000 UI, seguido de infusión continua para mantener el TTPA-R en 2-2,5.

En pacientes con *by-pass* femoropoplíteo se aconseja el AAS, 325 mg/día, desde el preoperatorio y continuar con él a largo plazo; la asociación con dipiridamol no mejora su eficacia. En pacientes sometidos a angioplastia percutánea se debe administrar AAS previo a la intervención, anticoagulación con heparina durante la intervención y continuar después con AAS.

El tratamiento trombolítico se ha usado en numerosos estudios, tanto en pacientes con oclusiones trombóticas como embólicas. Los fármacos más seguros son la urocinasa y el rt-PA, sobre todo en las oclusiones distales no accesibles a cirugía, en las pequeñas arterias, o cuando hay contraindicaciones para la intervención. Se obtienen las mejores respuestas en las oclusiones embólicas y cuando se inicia el tratamiento tempranamente. La vía de elección es la intraarterial. Las dosis de urocinasa son: 60.000-120.000 UI en bolo, seguido de 240.000 UI/h durante 2 horas, 120.000 UI/h durante otras 2 horas, y después 60.000 UI/h; para el rt-PA: 0,1 o 0,05 mg/kg/h, hasta dosis totales entre 20 y 40 mg.

3. Tromboembolia cerebral

3.1. Enfermedad cerebrovascular primaria

Los fármacos antitrombóticos utilizados en el tratamiento y prevención secundaria de los episodios isquémicos son fundamentalmente antiagregantes plaquetarios; los únicos de probada eficacia son el AAS y la ticlopidina. Los anticoagulantes tienen una utilidad más limitada y los trombolíticos no han confirmado su beneficio y añaden riesgo hemorrágico.

a) Accidentes isquémicos transitorios (TIA) e ictus menor. Se recomienda el AAS a la dosis de 325 mg/día; es la pauta más usada y la que menos alteraciones gástricas ocasiona. La ticlopidina ha demostrado ser más eficaz que el AAS en la prevención secundaria del ictus, pero por la necesidad de realizar controles hematológicos los primeros meses para vigilar una posible neutropenia, en general se prefiere el tratamiento con AAS y se reserva la ticlopidina para los casos en que el AAS esté contraindicado, o si, durante su administración, surge un nuevo episodio isquémico. La dosis de ticlopidina es de 250 mg, dos veces al día.

No está claro en estos pacientes el beneficio del tratamiento con anticoagulantes. Puede ser una opción aceptable en aquellos que sufren un nuevo episodio isquémico a pesar del tratamiento con AAS o ticlopidina.

En pacientes sometidos a *endarterectomía carotídea*, el AAS administrado tanto preoperatoria como posteriormente de forma indefinida aumenta los índices de prevención de aparición de episodios isquémicos.

b) Ictus isquémico establecido. El fármaco de elección es la ticlopidina, a la dosis ya indicada, o el clopidogrel (75 mg/día). El AAS consigue peores resultados, pero es una alternativa. No hay datos convincentes sobre la utilidad de los anticoagulantes orales.

c) Ictus isquémico progresivo. Aunque no hay confirmación plena, se acepta que la terapéutica anticoagulante previene la progresión del déficit neurológico. Tras la realización de una tomografía computarizada (TC) para excluir la hemorragia cerebral se instaura la infusión continua de heparina no fraccionada, manteniendo valores de TTPA-R entre 1, y 2,5 durante 3-5 días. Esta opción intravenosa continua está justificada por la posibilidad que tiene de que se elimine rápidamente si aparece una transformación hemorrágica. Posteriormente se pasará a anticoagulantes orales, superponiendo ambos hasta conseguir una anticoagulación moderada (INR de 2 a 3). En pacientes con grandes infartos o con hipertensión arterial incontrolada se debe posponer la terapia anticoagulante durante 5-14 días, dada su predisposición a hacer una transformación hemorrágica.

El uso de trombolíticos en el ictus isquémico agudo no está generalmente aceptado, pero hay varios estudios en curso con rt-PA administrado antes de 3-6 horas de ocurrido el accidente. El problema está en las complicaciones hemorrágicas.

3.2. Enfermedad cerebrovascular cardioembólica

El origen habitual de estos émbolos es la valvulopatía reumática, las prótesis mecánicas valvulares, los trombos murales postinfarto de miocardio y los asociados a fibrilación auricular. Tiene enorme valor, por lo tanto, la prevención primaria en la que la terapéutica antitrombótica y antiagregante han mostrado su gran eficacia (v. 4). Una vez aparecido el ictus cardioembólico, está bien comprobado el valor de la terapia anticoagulante. Si la TC inicial no muestra un infarto isquémico muy extenso ni existe hipertensión arterial grave, el tratamiento se realiza con heparina no fraccionada en infusión continua hasta intervalo terapéutico de TTPA-R, 1,5-2,5. Se vigilará la posible transformación hemorrágica espontánea del infarto mediante TC realizada a las 24-48 horas. Posteriormente se pasa a anticoagulación oral con niveles de INR similares a los indicados para la profilaxis.

4. Terapéutica antitrombótica en cardiología

4.1. Enfermedad coronaria

a) Angina estable. Dado el papel de las plaquetas en la progresión de esta enfermedad, se recomiendan los antiagregantes plaquetarios. El más utilizado es el AAS, unos 350 mg/día.

b) Angina inestable. Actualmente es obligado el uso de AAS con una dosis inicial de 300-400 mg seguida de dosis diaria de 100-200 mg. En casos de hipersensibilidad o intolerancia al AAS, se utiliza la ticlopidina, 250 mg dos veces al día. Se está ensayando el uso de bloqueantes de receptores plaquetarios GPIIb/IIIa (abciximab).

En la fase aguda de esta condición está indicada la anticoagulación con heparina IV para proteger contra el infarto de miocardio y la muerte, reduciendo además la incidencia de angina recurrente. Se emplea heparina no fraccionada en bolo inicial IV de 5.000 UI, infusión continua mediante bomba de infusión a dosis de 1.000 UI/h, con control de laboratorio de TTPA-R entre 1,5 y 2. La anticoagulación se mantiene durante los 3-5 primeros días; puede aparecer efecto rebote al suspender la heparina, lo que se evita asociando AAS. Se está estudiando la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular y de la hirudina, aunque por el momento no muestran ventajas sobre la heparina estándar. No están indicados los trombolíticos.

c) Infarto agudo de miocardio. El objetivo es la desobstrucción precoz de la arteria ocluida para reducir el tamaño del infarto y

reducir la mortalidad. Esto se consigue con la administración de trombolíticos cuyo beneficio guarda relación directa con la precocidad de su aplicación. Este tratamiento es obligado en el infarto que se acompañe de dolor típico, supradesnivelación del segmento ST del ECG, y siempre antes de transcurridas 6 horas, desde el inicio de la clínica aguda y que no haya contraindicaciones. Pasadas las 6 horas, los beneficios son menores y las indicaciones deberán ser individualizadas. Las limitaciones de este tratamiento son las hemorragias, especialmente la cerebral (0,5-0,9 %), que muchas veces es mortal.

Los trombolíticos más utilizados son: la estreptocinasa, 1,5 millones UI en infusión IV durante 1 hora; APSAC, 30 U IV en dosis en bolo de 5 min; t-PA, 15 mg en bolo inicial seguido de 0,75 mg/kg durante 30 min; urocinasa, 1,5 millones de UI en bolo inicial, seguido de 1,5 millones en 90 min. Se están ensayando rt-PA y scuPA.

Los antiagregantes han mostrado también cierta eficacia, solos o asociados a los trombolíticos; el AAS se emplea a la dosis de 100-300 mg/día. El papel de la heparina como coadyuvante de trombolíticos no está definido. En el infarto de miocardio *no tratado con fibrinolíticos* se emplea la heparina de forma rutinaria, no sólo para tratar la trombosis del vaso coronario sino también para prevenir el trombo mural del ventrículo izquierdo y como profilaxis de la trombosis venosa profunda.

d) Otras situaciones. Después de angioplastia coronaria, y especialmente si se utilizan endoprótesis (STENT), se emplea anticoagulación con heparina seguida de anticoagulación oral. Actualmente se ha comprobado una eficacia similar a la de la anticoagulación oral con asociación de antiagregantes (p. ej., AAS, 200 mg/día y ticlopidina, 250 mg/12 h), continuando luego sólo con AAS. Los antiagregantes son también útiles después de cirugía de revascularización coronaria, para evitar la oclusión precoz de un *by-pass* y para prevenir la posterior progresión de la enfermedad aterosclerótica en el propio injerto.

4.2. *Enfermedades valvulares*

La tromboembolia sistémica aparece como complicación evolutiva hasta en el 20 % de pacientes con valvulopatías. La incidencia depende de la válvula afectada, el tamaño de la aurícula izquierda, la existencia de fibrilación auricular y el grado de disfunción ventricular.

a) Valvulopatía mitral. La estenosis mitral corre un riesgo embolígeno superior al de la insuficiencia mitral y prolapso. Está plenamente indicada la anticoagulación oral, manteniendo el INR entre 2 y 3, especialmente si hay factores de riesgo (fibrilación, aumento del tamaño de la aurícula, disfunción ventricular y antecedentes de embolia previa). En condición de prolapso y tras episodio de TIA, se administra AAS; si los episodios se repiten, anticoagulación oral.

b) Valvulopatía aórtica. El riesgo de tromboembolia es muy bajo; si no hay factores de riesgo sobreañadidos, no está indicada la profilaxis permanente.

c) Prótesis valvulares. Presentan una incidencia de tromboembolia que puede llegar hasta el 30 % en 10 años, y el 80 % de los accidentes son cerebrales, a pesar de la anticoagulación. La incidencia es mayor en la mitral que en la aórtica, y máxima si es doble (mitroaórtica). Son más embolígenas las mecánicas que las biológicas y aumenta el riesgo con la fibrilación auricular y la hipertrofia de la aurícula.

En las prótesis mecánicas se emplea la anticoagulación oral de forma permanente; con las modernas, menos embolígenas que las antiguas, el INR ha bajado a 2,5-3,5, con lo que disminuye el riesgo de hemorragia. El AAS a la dosis de 80-100 mg/día ofrece una protección adicional, pero aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que se reserva para pacientes con accidente embólico a pesar de estar bajo tratamiento anticoagulante.

En las prótesis biológicas en posición aórtica, el riesgo es muy bajo y se utilizan solamente antiagregantes. En posición mitral se recomienda anticoagulación durante los 3 primeros meses para continuar con antiagregantes.

4.3. *Otras cardiopatías*

a) Miocardiopatías. En las distintas miocardiopatías, postinfartos extensos, miocardiopatía hipertensiva o miocardiopatía dilatada de cualquier etiología, con mala función ventricular, existencia de taquiarritmias y dilatación de las cámaras cardíacas, está indicada la anticoagulación oral permanente para INR de 2-3.

b) Fibrilación auricular en el anciano. Presenta un alto riesgo de accidente cerebrovascular embolígeno discapacitante, con una incidencia anual del 5-7 %. Son factores de riesgo la edad, la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la embolia previa. Están indicados los anticoagulantes orales, manteniendo un INR de 2-3: reducen el riesgo embolígeno el 70 % y la incidencia anual de hemorragia grave es inferior al 1 %. Es menos claro el beneficio de los antiagregantes ya que el AAS sólo reduce el riesgo embolígeno el 25 %. Por lo tanto, los pacientes con alto riesgo deben ser tratados con anticoagulantes orales (mayores de 75 años, INR entre 2 y 3, y especial control); los de bajo riesgo, AAS: 325 mg/día y, en caso de intolerancia, ticlopidina: 250 mg, 2 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

Alegría E, López Bescós L, Asín E, Cabedes A, San José JM. Normas de actuación en el paciente con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47(supl I): 72-76.

American Heart Association Subcommittee. Recommendations in preventig thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 93: 1270-1277.

Besson G, Bogousslavski J. Current and future options for the prevention and treatment of stroke. *CNS Drugs* 1995; 3: 351-362.

Clagett GP, Krupski WC. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1995; 108(supl): S431-S443.

Del Zoppo GJ. Acute stroke - On the threshold of a therapy? *N Engl J Med* 1995; 333: 1995-1996.

Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab): A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Drugs* 1995; 48: 583-598.

Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-806.

Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108(supl): S231-S246.

Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing consideration, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108(supl): S258-S275.

Holford NHG. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 483-504.

Kandrotas IR. Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 359-374.

Martín Luengo C, Abaytua M, Bosch X, López Bescós I, Tamargo J, Valle V. Tratamiento médico de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 447-459.

Martínez Brotons F. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Un trabajo cooperativo. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 222-226.

Murray JC, Kelly MA, Gorelick PB. Ticlopidine: a new antiplatelet agent for the secondary prevention of stroke. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 23-31.

Noble S, McTavish D. Reteplase. *Drugs* 1996; 52: 589-605.

Penny WJ, Chesebro JH, Heras M, Fuster V. Antithrombotic therapy for patients with cardiac diseases. *Curr Probl Cardiol* 1988; 13: 7.

Pineo GF. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drugs* 1996; 52: 71-92.

Poller L. Optimal therapeutic range for oral anticoagulation. En: Poller L (de). *Blood Coagulation: Recent Advances* (vol. 5). Edimburgo: Churchill Livingstone, 1991.

Poller L. Oral anticoagulants and heparin: standardization of laboratory monitoring. En: Poller L, Thomson JM, eds. *Thrombosis and its management.* Edimburgo: Churchill Livingstone, 1993.

Rian TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.

Sánchez de la Cuesta F, de la Cruz JP. Antiagregantes plaquetarios. En: Cubría JM, Honorato J, eds. *Farmacoterapia venolinfática.* Barcelona: Edika-Med, 1996.

Schrör K. Antiplatelet drugs: A comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7-28.

Sherman DG, Dyken ML, Gent M, Harrison MJG, Hart RG, Mohr JP. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Chest* 1995; 108(supl); S444-S456.

Suttie JW. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. *FASEB J* 1993; 7: 445-452.

Verstraete M, Zoldhelyi P. Novel antithrombotic drugs in development. *Drugs* 1995; 49: 856-884.

47

Fármacos diuréticos

J. Flórez y *J. A. Armijo*

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Concepto y objetivos

Son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, pero la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial.

Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas.

Sin embargo, directa o indirectamente pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, etc.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones; por lo tanto, la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos. Y, viceversa, a partir de un patrón de eliminación iónica se puede deducir, al menos de manera aproximada, el segmento donde el diurético actúa. Por consiguiente, la comprensión de la acción fisiológica de los diuréticos exige el conocimiento de las funciones específicas de cada segmento tubular.

Aunque el análisis último de los mecanismos de acción de los diuréticos exige técnicas complejas de manipulación *in vitro,* se consigue suficiente aproximación *in vivo* mediante el análisis combinado de los mecanismos de dilución y concentración de agua, y del patrón iónico preferentemente eliminado. Ello ha permitido conjuntar la clasificación fisiológica de los diuréticos, basada en el sitio de acción, con la clasificación terapéutica o práctica, basada en la eficacia.

2. Mecanismos tubulares de transporte

2.1. Túbulo proximal

Unos dos tercios del líquido filtrado en el glomérulo se reabsorben en el túbulo proximal de forma isosmótica; esto se debe a la gran capacidad de reabsorción de cloruro sódico y bicarbonato sódico y a la gran permeabilidad de este epitelio para el agua. Al mismo tiempo existe abundante reabsorción de glucosa, aminoácidos y otros solutos orgánicos (fig. 47-1). La riqueza de transporte a este nivel exige la existencia de múltiples bombas iónicas y canales de difusión pasiva y facilitada, a través de las células y a través de las laxas uniones intercelulares.

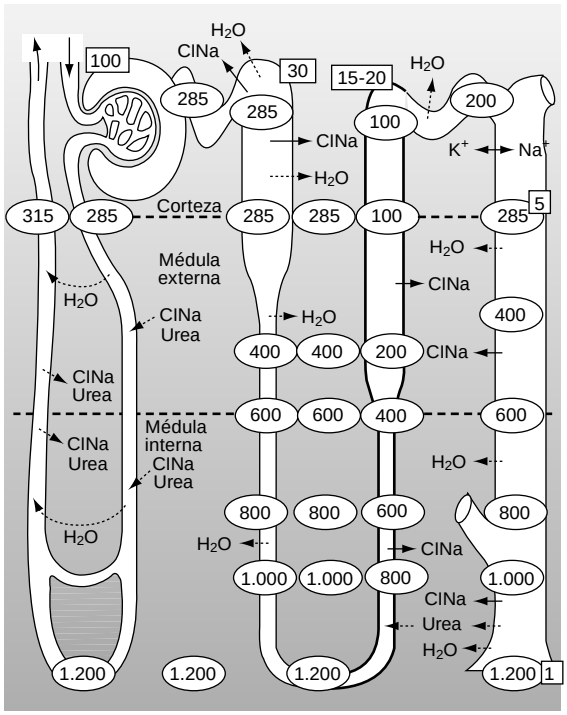


Fig. 47-1. Movimiento de iones, urea y agua en el riñón durante la producción de orina concentrada al máximo (1.200 mOsm/kg de H_2O). Los números dentro de las elipses representan osmolalidad en mOsm/kg de H_2O. Los números de los recuadros son las cantidades relativas de agua presente en cada segmento. Las flechas continuas indican transporte activo y las flechas de puntos, movimiento pasivo. (De Rhoades y Tanner, 1997; con autorización.)

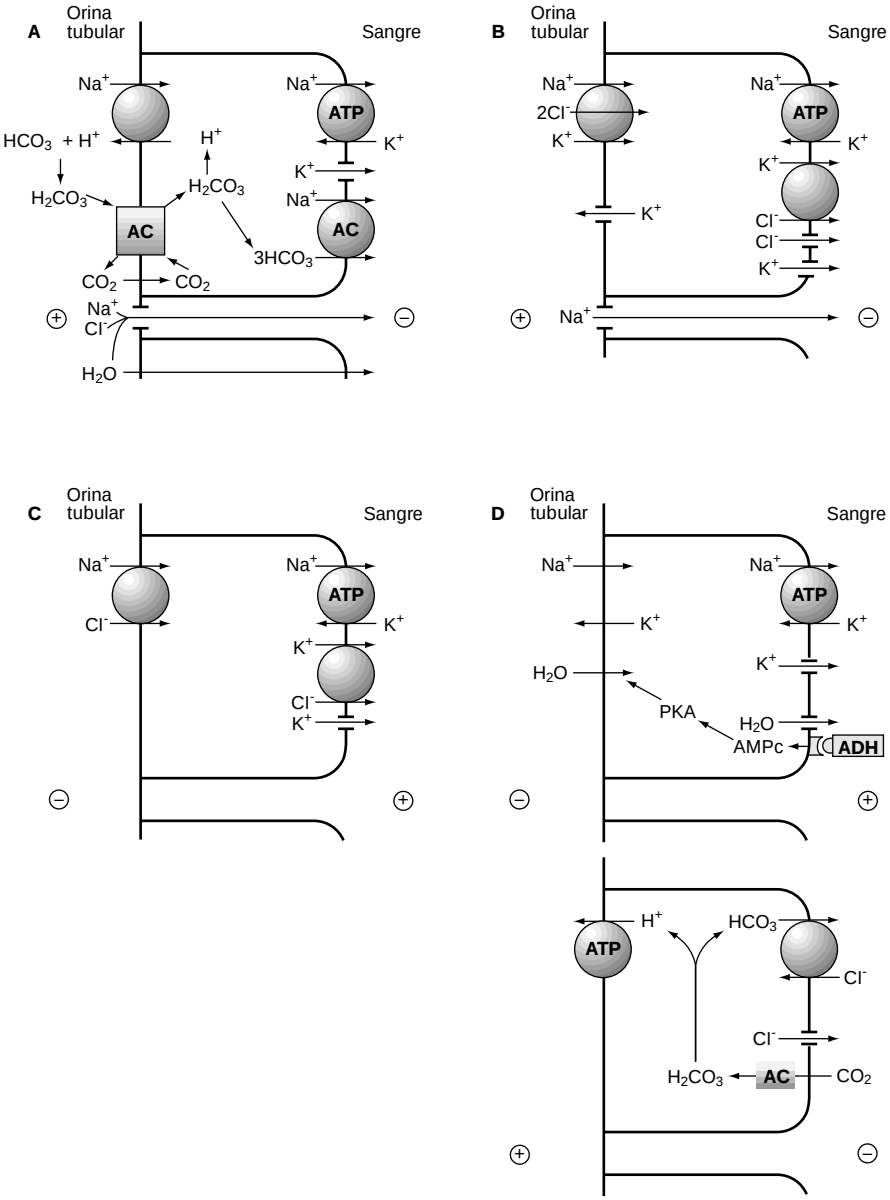


Fig. 47-2. Transportes de electrólitos y agua en las células de los diversos segmentos del túbulo renal. A) Células del túbulo proximal. Véase explicación en el texto. B) Células del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Acción de la ATPasa-Na^+/K^+ en la membrana basolateral y del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana luminal. La difusión de K^+ hacia la luz y la del Cl^- hacia el intersticio generan voltaje positivo en la luz que impulsa la reabsorción de Na^+ por una vía paracelular. C) Células del túbulo contorneado distal. El cotransportador Na^+-Cl^- es distinto del Na^+-K^+-$2Cl^-$ del asa de Henle. La membrana luminal posee también un cotransportador Cl^--K^+. D) Células del tubo colector cortical, primaria (superior) e intercalar (inferior). Véase explicación en el texto. La fosforilación por PKA provoca la instalación de acuoporinas en la membrana luminal que permiten el paso de agua desde la luz tubular. Círculo con ATP: ATPasa-Na^+/K^+; círculo vacío: mecanismos realizados mediante transportadores; flechas: difusión a través de canales o poros; AC: anhidrasa carbónica; ADH: hormona antidiurética; PKA: proteín-cinasa dependiente de AMPc.

En el túbulo proximal, la energía acumulada en el gradiente de Na^+ se debe a la bomba de Na^+ (ATPasa-Na^+/K^+) que actúa en la membrana basolateral de la célula epitelial (v. cap. 3, ATPasas). Esta energía se utiliza en la acción del antitransportador (Na^+-H^+), merced al cual se intercambia la entrada de Na^+ dentro de la célula con la salida del H^+ hacia la luz del túbulo (fig. 47-2 A). En la luz del túbulo, el H^+ reacciona con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 que se rompe rápidamente en CO_2 y H_2O por la acción de la enzima anhidrasa carbónica presente en el borde luminal de la célula epitelial. El CO_2 difunde a través del epitelio tubular y dentro de la célula vuelve a formar H_2CO_3, de nuevo bajo la acción de la anhidrasa carbónica citoplásmica. Como la actividad del antitransportador Na^+-H^+ es constante y mantiene baja la concentración de protones en la célula, el H_2CO_3 se ioniza espontáneamente para formar H^+ y HCO_3^-, con lo que se origina un gradiente electroquímico para el HCO_3^- a través de la membrana basolateral; este gradiente es utilizado por un cotransportador Na^+-HCO_3^-, merced al

cual ambos iones pasan al espacio intersticial. Junto con el paso neto de $NaHCO_3$, circula agua de forma isotónica; esto hace que se concentre el Cl^- en la luz tubular, por lo que difunde a favor de su gradiente de concentración.

En consecuencia, abandona el túbulo proximal una solución que se mantiene isotónica con respecto al plasma.

Además de los procesos de reabsorción existen procesos de secreción activa, específicos para ácidos orgánicos y bases orgánicas. Estos sistemas de secreción son fundamentales, precisamente, para que muchos fármacos diuréticos sean eliminados a la luz tubular y, desde ella, puedan actuar a lo largo de la nefrona.

Si el 65 % del sodio y el agua filtrados se reabsorben en el túbulo proximal, se podría pensar que el diurético que actuara en dicho segmento inhibiendo la reabsorción sería el más eficaz. Sin embargo, no es así por dos razones: *a)* dadas las condiciones del epitelio proximal, el enlentecimiento del avance de la columna líquida, como consecuencia de la inhibición de la reabsorción, provoca un incremento en la capacidad de reabsorción, por unidad de superficie epitelial y *b)* el aumento de la carga de sodio y agua que llega a porciones más distales de la nefrona estimula sus respectivos mecanismos de reabsorción.

2.2. *Asa de Henle*

Las modificaciones en la osmolaridad del líquido que recorre el asa de Henle están condicionadas por: *a)* La disposición estructural del asa en forma de horquilla, así como de los *vasa recta* que la acompañan y *b)* la diferente capacidad de transporte de ambas ramas: mientras la descendente es permeable al agua y carece de sistemas de transporte activo, la ascendente es impermeable al agua y reabsorbe cloro y sodio por transporte activo (25 % del sodio filtrado). Como consecuencia, el asa actúa como un sistema multiplicador contracorriente y los *vasa recta* que la acompañan se comportan como un sistema de intercambio contracorriente. Ello determina la producción de un ambiente hipertónico homogéneamente creciente en el espacio intersticial, a medida que se avanza desde la corteza hacia la médula renal. La hipertonía de la porción más interna de la médula está asegurada por el movimiento de urea desde el tubo colector hacia las dos ramas del asa.

En estas condiciones, el líquido que abandona el túbulo contorneado proximal y penetra en la rama descendente va perdiendo agua, porque ésta sale a favor del gradiente osmótico que va encontrando en su recorrido hacia la médula; la orina se hace hipertónica. En la rama ascendente se distinguen dos segmentos: el medular, de células epiteliales cúbicas, y el cortical, de células aplanadas que funcionalmente es asociable a la primera porción del túbulo contorneado distal. En su paso por ambos segmentos, el cloro y sodio son extraídos activamente sin ser acompañados por el agua, por lo que la orina se va haciendo progresivamente hipotónica, y es así como alcanza el túbulo contorneado distal. Por ello, a estos segmentos se los denomina *diluyentes.*

A efectos de crear el ambiente hipertónico necesario en la médula renal, sólo es útil el segmento diluyente medular. En consecuencia, la actividad de dicho segmento ha de ser crítica para que la hormona antidiurética pueda concentrar después la orina, cuando ésta pase por los tubos colectores (v. 3).

El elemento clave que condiciona dicha actividad es el sistema de cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ existente en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, merced al cual circulan estos iones desde la luz del túbulo hasta el interior de la célula renal (v. cap. 3, I, B). Pero para que este cotransporte de la membrana luminal funcione, debe captar la energía en el gradiente electroquímico de Na^+ producido por la bomba de Na^+ (ATPasa-Na^+/K^+) que se encuentra en la membrana basolateral. Gracias a ella, el Na^+ pasa al espacio intercelular e intersticial, mientras que el K^+ entra en la célula (fig. 47-2 B). De este modo se establece un gradiente electroquímico que permite que el Na^+ pueda difundir a través de la membrana luminal por canales propios. Pero, al mismo tiempo, la energía liberada en la formación del gradiente electroquímico para el Na^+ es utilizada por las proteínas cotransportadoras de la membrana luminal. En la porción gruesa de la rama ascendente, el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ permite que tanto el Cl^- como el K^+ penetren desde la luz tubular hasta la célula contra gradiente; los iones Cl^- salen después de la célula hacia el espacio intersticial a través de los canales que se encuentran en la membrana basolateral, mientras que los de K^+ pueden hacerlo de nuevo hacia la luz tubular por sus propios canales. De forma complementaria, existe otro cotransporte Na^+-Cl^- en la membrana basolateral que permite al Cl^- fluir a favor del gradiente electroquímico, mientras que el Na^+ lo hace contra gradiente.

El cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ del epitelio renal pertenece a una superfamilia de transportadores de moléculas y ha sido clonado. Posee 1.099 aminoácidos, muestra analogía estructural con cotransportadores similares existentes en epitelios de diversas especies animales y presenta la característica disposición de doce segmentos transmembrana con largos segmentos N- y C-terminales intracitoplásmicos (fig. 47-3). Se han aislado algunas variantes que derivan de procesos de corte y empalme *(splicing).*

2.3. *Túbulo contorneado distal y tubo colector*

En el túbulo contorneado distal y tubo colector, la reabsorción de sodio alcanza el 5-10 % del sodio filtrado. Las células epiteliales del túbulo distal poseen en su membrana luminal un cotransportador Na^+-Cl^- que, al igual que su homólogo de la rama gruesa ascendente (el Na^+-K^+-$2Cl^-$), utiliza la energía originada por la bomba de Na^+ de la membrana basolateral, que es la que crea el gradiente electroquímico para el Na^+ (fig. 47-2 C). De este modo entra el Cl^- en la célula contra gradiente y sale después hacia el intersticio. Este cotransportador tam-

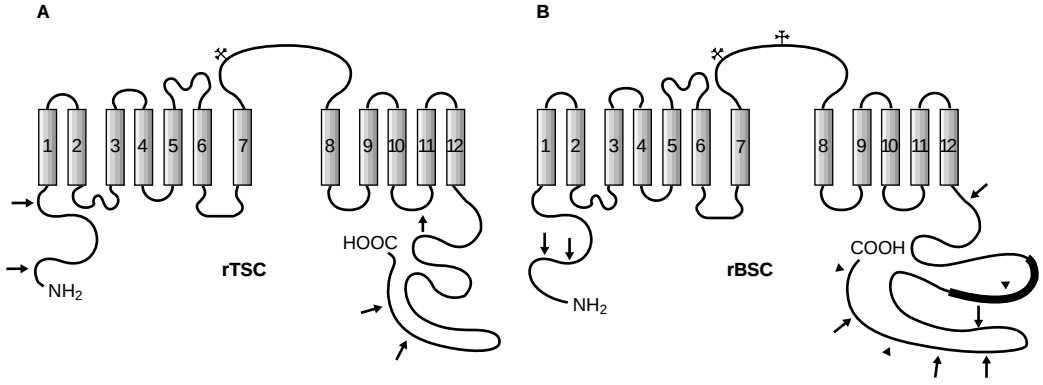


Fig. 47-3. Modelos del cotransportador renal Na^+-Cl^- sensible a tiazidas (A) y del cotransportador renal Na^+-K^+-Cl^- sensible a bumetanida (B). Obsérvense los 12 segmentos transmembrana de esta familia de proteínas y los sitios de fosforilación por PKA (►) o PKC (➔).

bién ha sido clonado y muestra abundante homología estructural con el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, si bien, como se verá más adelante, ambos son inhibidos por fármacos distintos (fig. 47-3).

Algunas de las células epiteliales del tubo contorneado distal y tubo colector (células principales) poseen en su membrana luminal canales de Na^+, compuestos por tres subunidades proteicas (α, β y γ) (v. cap. 3, I, A, 3.1), por los que el ion penetra a favor del gradiente electroquímico generado por la bomba de Na^+ de la membrana basolateral (fig. 47-2 D). Esto significa que la membrana es altamente permeable al Na^+, por lo que es despolarizada y crea una diferencia de potencial transepitelial con un valor negativo en la luz del túbulo. Este potencial transmembrana es la fuerza que atrae al K^+ intracelular y hace que este ion salga hacia la luz tubular a través de los canales de K^+. Por consiguiente, como se verá más adelante, los diuréticos que faciliten la llegada de Na^+ en grandes cantidades al túbulo contorneado distal y al tubo colector facilitarán la excreción de K^+ e H^+; en efecto, la mayor existencia de Na^+ aumenta la entrada de este ion en la célula y el grado de despolarización de la membrana luminal, con lo que se eleva la carga negativa en la luz tubular y la fuerza que arrastra al K^+ hacia ella.

Al mismo tiempo, las células del túbulo contorneado distal y del tubo colector poseen receptores de las hormonas mineralocorticoides, especialmente la aldosterona (v. cap. 52). El complejo hormona-receptor actúa sobre el núcleo y provoca la expresión de diversos productos génicos (proteínas inducidas por aldosterona): *a)* síntesis, activación y redistribución de canales de Na^+, con lo que aumenta su número, existencia y actividad en la membrana luminal; *b)* activación de la ATPasa-Na^+/K^+, y *c)* incremento de la actividad mitocondrial con aumento de la formación de ATP. Como consecuencia de estos efectos, aumenta la conductancia para el Na^+ en la membrana luminal y la actividad de la bomba de Na^+ en la basolateral, aumenta el transporte transepitelial de ClNa, la negatividad en la luz tubular y la consiguiente atracción del K^+ y del H^+ hacia ella.

La porción final del túbulo contorneado distal presenta un epitelio que, poco a poco, se va transformando en el tubo colector, el cual se caracteriza por su capacidad de ser modificado por la hormona antidiurética (ADH) (fig. 47-2 D). La ADH aumenta la permeabilidad de la membrana luminal al agua por un mecanismo que requiere la activación de receptores V_2, la estimulación de AMPc y la producción de canales de agua (acuosporinas, v. cap. 51). La orina, que llega hipotónica a este segmento, conforme avanza por el tubo colector hacia la médula renal encuentra un ambiente crecientemente hipertónico, creado por la actividad del segmento tubular de la rama ascendente del asa de Henle. Si existe ADH, el agua difundirá a favor de la concentración osmótica y la orina se irá haciendo hipertónica; si no hay ADH, la orina no podrá perder agua y saldrá hipotónica.

3. Producción de agua libre

Visto el papel de cada segmento de la nefrona en el trasiego de iones a través de su epitelio y su repercusión sobre la capacidad de concentrar o de diluir la orina, es posible deducir de manera bastante aproximada el sitio de acción de un diurético. Para ello será preciso analizar su influencia sobre los mecanismos de concentración y dilución de orina, siempre y cuando se haga en condiciones estrictas de presencia y ausencia de ADH. A este análisis aproximativo debe sumarse el estudio del patrón electrolítico que cada diurético produce en la eliminación urinaria. Es necesario introducir el concepto de *producción de agua libre,* un concepto operativo que expresa el volumen teórico o virtual de agua destilada que habría que añadir o sustraer a la orina eliminada en un tiempo determinado, para hacerla isosmótica respecto al plasma. Es decir,

$$\text{Agua libre} = \text{Flujo urinario} - \text{Aclaramiento osmolar} =$$

$$= \text{Flujo urinario} - \frac{V.\ U_{OSM}}{P_{OSM}}$$

donde V = flujo de orina en ml/min, U_{OSM} = concentración osmolar en orina, y P_{OSM} = concentración osmolar en plasma.

Si la orina eliminada es hipertónica, en presencia de ADH, quiere decir que el riñón ha realizado una «sustracción» neta de agua: *producción negativa de agua libre* ($T^c_{H_2O}$). Su valor cuantitativo es proporcional a la cantidad de ClNa reabsorbido en el segmento diluyente medular de la rama ascendente del asa de Henle, ya que ése es el elemento que hace hipertónica a la médula y, por consiguiente, influye sobre la ulterior reabsorción de agua en el tubo colector si hay ADH.

Si la orina eliminada es hipotónica en ausencia de ADH, quiere decir que el riñón ha realizado una «adición» neta de agua: *producción positiva de agua libre* (C_{H_2O}). Su valor cuantitativo es proporcional a la cantidad de Na^+ reabsorbido tanto en el segmento diluyente medular como en el cortical de la rama ascendente del asa de Henle, ya que cuanto más Na^+ se reabsorba, más hipotónica será la orina, y, al no haber ADH, no tendrá oportunidad de concentrarse a lo largo del tubo colector.

4. Localización del sitio de acción de los diuréticos

4.1. En los segmentos diluyentes medular y cortical

La inhibición del transporte de Na^+ en la médula reducirá la hipertonía del espacio intersticial; en consecuencia, en situación de hidropenia (es decir, en presencia de ADH) no habrá reabsorción de agua en el tubo colector y, por lo tanto, disminuirá su capacidad de concentrar orina: disminuirá la $T^c_{H_2O}$.

Además, en estado de diuresis acuosa (ausencia de ADH), como aumenta la cantidad de Na^+ que llega al tubo colector, aumentará la osmolaridad y, por lo tanto, será menor la dilución de la orina: disminuirá la C_{H_2O}.

En la práctica, los diuréticos que actúan en estos segmentos donde la reabsorción de Na^+ alcanza el 25 % consiguen diuresis más copiosas, superando la fracción de extracción de Na^+ el 15 %, es decir, eliminan más del 15 % del Na^+ filtrado. A estos diuréticos se los suele denominar: *diuréticos del asa.*

4.2. En el segmento diluyente cortical y primer segmento del túbulo distal

La acción inhibidora de la reabsorción de Na^+ en estos segmentos no repercute sobre la hipertonía de la masa renal medular. Por consiguiente, no influye sobre los mecanismos de concentración de orina en presencia de ADH, de ahí que no modifique la producción negativa de agua libre o $T^c_{H_2O}$. En cambio, la inhibición de la reabsorción de Na^+ eleva la osmolaridad de la orina que llega al tubo colector y, por lo tanto, reduce la C_{H_2O} medida en ausencia de ADH.

Los diuréticos que actúan en este sitio producen diuresis moderadas, con fracciones de extracción de Na^+ entre el 5 y el 10 %.

4.3. En el segmento final del túbulo contorneado distal-tubo colector

La repercusión de la inhibición de reabsorción de Na^+ en este segmento sobre la producción de agua libre es es-

casa; de hecho, las diuresis obtenidas son de escasa cuantía, siendo las fracciones de extracción de sodio inferiores al 5 %. Destaca, en cambio, su capacidad de modificar el intercambio Na^+/K^+ y por lo tanto se aprecia una inhibición en la eliminación urinaria de K^+.

4.4. En el túbulo contorneado proximal

Teóricamente los inhibidores de la reabsorción de Na^+ en este segmento elevarán la cantidad total de Na^+ y agua que llega a los segmentos diluyentes del asa de Henle. Como estos segmentos tienen capacidad para reabsorber buena parte del Na^+ que les llega, al recibir más cantidad, aumentará más la hipertonía provocada en el espacio intersticial. Por consiguiente, en presencia de ADH se incrementará la capacidad reabsortiva de agua en el tubo colector y aumentará la $T^c_{H_2O}$. Al mismo tiempo que llega más Na^+, llega también más agua a la porción cortical y al tubo colector. Por lo tanto, en ausencia de ADH aumentará la C_{H_2O}.

Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, los diuréticos que actúan en este segmento ven contrarrestada su acción por mecanismos compensadores, de ahí que la diuresis que ocasionan sea escasa, con extracciones de Na^+ inferiores al 5 %.

5. Clasificación de los diuréticos

La clasificación que predomina actualmente es la que combina, en lo posible, la eficacia diurética, con el sitio de acción y con la estructura química.

a) Diuréticos de máxima eficacia. Actúan en los segmentos diluyentes; la fracción de eliminación de Na^+ es superior al 15 %. Los más importantes son los sulfamoilbenzoatos **furosemida, bumetanida** y **piretanida,** el derivado de la sulfonilurea **torasemida** (torsemida), el derivado del ácido fenoxiacético **ácido etacrínico** y la tiazolidona **etozolina.**

b) Diuréticos de eficacia mediana. Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal; la fracción de eliminación de Na^+ es del 5-10 %. Pertenecen a este grupo las benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas): **hidroclorotiazida, altizida, bendroflumetiazida** y **mebutizida;** sus derivados son **clopamida, clortalidona, indapamida, xipamida** y **quinetazona.**

c) Diuréticos de eficacia ligera. La fracción de eliminación de Na^+ es inferior al 5 %. Su sitio de acción es variable:

α) Ahorradores de K^+: actúan en el último segmento del túbulo distal por inhibición de la aldosterona: **espironolactona** y **canrenoato de potasio,** o con independencia de la aldosterona: **amilorida** y **triamtereno.**

β) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: **acetazolamida** y **diclorfenamida.**

γ) Agentes osmóticos: actúan en el túbulo proximal: **manitol** e **isosorbida.**

II. DIURÉTICOS QUE ACTÚAN EN LOS SEGMENTOS DILUYENTES

1. Características químicas

Como se acaba de exponer, son ya varias las familias químicas con capacidad de actuar en el segmento diluyente del asa de Henle. Entre todas ellas, las mejor estudiadas y más utilizadas son los sulfamoilbenzoatos, cuyo representante más característico es la **furosemida,** y los derivados fenoxiacéticos, especialmente el **ácido etacrínico** (fig. 47-4).

La **furosemida,** la **bumetanida** y la **piretanida** tienen el grupo sulfamoilo en posición 5 y el COOH en posición 1. El **ácido etacrínico** es un derivado del ácido fenoxiacético, radical ya presente en el mercurial mersalil; se obtuvo en un intento de conseguir productos no mercuriales que, manteniendo la eficacia de éstos al inhibir enzimas renales con grupos -SH, no tuvieran tanta toxicidad, pero no es esta posibilidad de unirse a grupos -SH lo que confiere actividad diurética al ácido etacrínico y sus congéneres. Los mercuriales fueron diuréticos de marcada eficacia, pero bastante tóxicos, cuyo uso fue retirado finalmente.

2. Sitio y mecanismo de acción

Son diuréticos que producen una diuresis copiosa y, en general, de corta duración. Su sitio crítico de acción es el segmento diluyente medular y cortical, y concretamente el epitelio de la porción o segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, razón por la cual frecuentemente son denominados *diuréticos del asa.* Al inhibir la reabsorción de sal, reducen la C_{H_2O} en ausencia de ADH y la $T^c_{H_2O}$ en presencia de ADH. Actúan desde la luz tubular sobre la membrana tubular, para lo cual tienen que ser segregados previamente en el túbulo proximal, bien por el sistema de transporte activo para ácidos orgánicos, bien por difusión pasiva si poseen elevada lipofilia (caso de la bumetanida y la muzolimina). La furosemida, la bumetanida y, con menor certeza, el ácido etacrínico inhiben también el transporte de Na^+ en el túbulo contorneado proximal, pero las consecuencias de esta acción sobre el efecto diurético final son dudosas, porque el enlentecimiento del avance de la columna líquida y la mayor superficie del túbulo proximal permiten una mayor capacidad intrínseca de reabsorción por parte del epitelio tubular.

La furosemida y demás diuréticos del asa se fijan a la proteína cotransportadora Na^+-K^+-$2Cl^-$ situada en la membrana luminal del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (fig. 47-2 B) y la inhiben; en consecuencia impiden este importante transporte de io-

nes. Es posible que los fármacos se asocien al sitio en que se fija el Cl^- dentro del cotransportador. Ciertamente, no afectan en modo alguno la bomba de Na^+ (ATPasa-Na^+/K^+) de la membrana basolateral.

Los diuréticos del asa inhiben también la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama gruesa ascendente, con lo que incrementan su eliminación; esto se debe a que suprimen la diferencia de potencial transepitelial que normalmente existe entre la luz del túbulo y el espacio intersticial, la cual provoca la reabsorción de estos iones.

Además de la acción directa inhibidora del transporte de sal, estos diuréticos modifican el tono de los vasos *intrarrenales,* provocando cambios regionales en el flujo sanguíneo que puede repercutir sobre el propio trasiego de iones y de agua a lo largo de la nefrona. La dilatación de la arteriola renal, por ejemplo, conlleva un aumento de la presión hidrostática en los *vasa recta* y, por lo tanto, una disminución en la reabsorción tubular neta de Na^+ y agua, con la correspondiente saluresis. Estos cambios de flujo al parecer son secundarios a la acción de los diuréticos sobre las *prostaglandinas* intrarrenales; varios de ellos estimulan la síntesis de algunas prostaglandinas intrarrenales, cuya función vasodilatadora dentro del riñón se ha expuesto en los capítulos 20 y 22, e inhiben parcialmente su catabolismo. En determinadas circunstancias se ha comprobado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la síntesis de prostaglandinas, antagonizan parcialmente la acción diurética de la furosemida y sus congéneres, y se piensa que pueda ser a través de la inhibición de esta actividad vascular. Los diuréticos del asa estimulan la producción de renina; en parte es una acción directa, en parte es consecuencia del aumento de producción de prostaglandinas y en parte puede deberse a la contracción del volumen extracelular.

La acción sobre la filtración glomerular es variable, ya que si la vasodilatación favorece su aumento, el incremento de la presión intratubular por aumento de líquido contrarresta la presión hidrostática del glomérulo.

3. Consecuencias electrolíticas

Provocan un rápido e intenso incremento en la eliminación urinaria de Cl^- y Na^+. Aumentan también la eliminación de K^+ porque, al aumentar la carga de Na^+ que llega al túbulo distal, se incrementa el intercambio con K^+ a ese nivel (v. I, 2.3). La estimulación de la secreción de renina produce también aumento de la actividad de la aldosterona, lo cual facilita la eliminación de K^+. La pérdida de K^+, sin embargo, es inferior a la que producen las tiazidas para una acción natriurética determinada. Para algunos autores, la torasemida pierde menos K^+ que la furosemida para una misma actividad natriurética.

Aumentan también la eliminación de calcio y magnesio, que, en el caso de la furosemida, llega a ser en un grado superior a la magnitud de su acción salurética. Dicho efecto se debe a la inhibición de su reabsorción en el segmento grueso de la rama ascendente, donde, en condiciones normales, se reabsorbe el 65 % del magnesio filtrado mediante un proceso asociado al transporte de cloro. En cuanto al bicarbonato, el ácido etacrínico no lo modifica, pero la furosemida y congéneres aumentan su eliminación urinaria, quizá como consecuencia de su ligera inhibición de la anhidrasa carbónica.

La diuresis no es modificada por cambios del pH sanguíneo, pero puede serlo por factores patológicos que perturben la llegada de los fármacos a la luz tubular o por otros que contrarresten la acción salurética.

La respuesta a los diuréticos del asa disminuye con el tiempo, distinguiéndose dos fases en este proceso. La primera aparece incluso durante la respuesta aguda y se la ha denominado *fase de rebote* o *de freno,* apreciándose una disminución en el aclaramiento de agua y de sodio (pero no en el de potasio y magnesio), que puede caer por debajo del valor control pasado el efecto diurético de las primeras horas. No hay explicaciones precisas sobre este mecanismo aunque se piensa en la posibilidad de que aumente compensatoriamente la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, o en el túbulo distal, o exista una desensibilización de los receptores de los diuréticos en el asa de Henle. La fase crónica se aprecia en los pacientes que toman los diuréticos durante períodos prolongados. Puede deberse a una hipertrofia del epitelio del túbulo distal con incremento de su función reabsortiva de sodio, de ahí que la pérdida de respuesta pueda ser vencida mediante la adición de tiazidas que actúan en este segmento de la nefrona (v. III).

La bumetanida es unas 40 veces más potente que la furosemida y la piretanida unas 4-6 veces, pero su eficacia es similar. La torasemida es al menos 2 veces más potente que la furosemida y presenta una duración de acción algo más prolongada (tabla 47-1), lo que permite administrarla una vez al día. No presenta una fase de rebote tan marcada como la furosemida. Es posible que un enfermo resistente a alguno de estos diuréticos sea sensible a otro.

4. Otros efectos farmacológicos

A dosis altas producen dilatación venosa, con lo que reducen la precarga; este efecto aparece antes que la acción diurética y puede ser utilizado en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En tratamiento crónico producen, al igual que otros diuréticos, una reducción ligera de la presión arterial (v. cap. 39).

Aunque en menor grado que las tiazidas, pueden aumentar los niveles de ácido úrico y glucosa en sangre. La acción sobre el transporte tubular de ácido úrico es compleja. En fase aguda pueden facilitar la excreción de ácido úrico, pero en administración crónica la reducen, pudiendo ocasionar hiperuricemia. Esto puede deberse a que incrementan su transporte reabsortivo en el túbulo proximal como consecuencia de la depleción de volumen, o a que compiten con el ácido úrico a la altura de su mecanismo secretor de ácidos orgánicos, con lo que reducen su secreción. A dosis elevadas pueden producir una rápida acción uricosúrica, como consecuencia de la inhibición de la reabsorción, seguida de hiperuricemia. La indacrinona, en cambio, tiene una acción uricosúrica marcada y prolongada, especialmente su enantiómero dextrógiro.

5. Características farmacocinéticas

La acción diurética resulta de la acción del fármaco en el túbulo renal; por lo tanto, es función de la concentración que alcanza en la luz tubular, la cual depende, a

Tabla 47-1. Características farmacocinéticas de los diuréticos del asa

	Biodisponibilidad (%)	$t_{máx}$ (h)	V_d (l/kg)	Cl (ml/kg/min)	Eliminación urinaria (% dosis)	$t_{1/2}$ (h)
Furosemida	11-90	1-5	0,07-0,35	1,5-4,4	49-94	0,3-3,4
Bumetanida	59-89	0,5-2	0,14-0,28	1,8-3,8	36-69	0,3-1,5
Piretanida	80	0,5-1	0,24-0,27	2,8-3,8	51	0,6-1,5
Torasemida	79-91	1	0,09-0,31	0,3-1,1	22-34	0,8-6
Ácido etacrínico	> 90				60	0,5-1

De Brater DC, 1991.

su vez, de la dosis y del tiempo necesario para hacer llegar el diurético hasta su sitio de acción. Se absorben bien por vía oral: la biodisponibilidad de la furosemida es del 50 % y la de la bumetanida, del 90-95 %. Inician su acción, por vía oral, a los 10-30 min y alcanzan el efecto máximo a los 20-40 min con una duración de 4-6 horas (tabla 47-1). Por vía IV, el comienzo de la acción se aprecia en 2-5 min, pero esta ventaja es útil sólo en circunstancias muy urgentes, como el edema agudo de pulmón. Es dudoso que por vía IV pueda conseguirse un efecto de mayor intensidad que el obtenido con dosis similares por vía oral, mientras que la ototoxicidad es más frecuente por vía IV; por ello, la vía oral es la de elección (tabla 47-2).

Todos ellos se unen intensamente a las proteínas plasmásticas (> 95 %), por lo que son filtrados en el glomérulo en escasa cantidad; en cambio, son segregados por transporte activo en el túbulo proximal, mecanismo que puede ser bloqueado por la probenecida y otros fármacos que utilicen ese transporte. La bumetanida pasa al líquido tubular también por difusión, debido a su elevada liposolubilidad. La eliminación de los diuréticos del asa es variable. Todos ellos son excretados parcialmente por orina en forma activa (tabla 47-1) y, en parte, son también metabolizados. La furosemida sufre glucuronidación, con posible acumulación en caso de uremia; la bumetanida y la torasemida son metabolizadas por sistemas de oxidación dependientes del citocromo P-450.

6. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas derivan de la propia acción diurética y su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la propia enfermedad base del paciente. Destacan la hipopotasemia y la alcalosis hipoclorémica, la hipovolemia y la retracción del volumen extracelular, la hiponatremia de dilución cuando la administración es mantenida y la hipomagnesemia; ésta puede ser suficientemente grave para producir, al igual que la hipopotasemia, alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad digitálica.

La hipopotasemia es más frecuente cuando se utilizan dosis altas y mantenidas, como en el tratamiento de edemas refractarios, y aparece con más facilidad si existe una ingesta inadecuada de potasio (anorexia y restricciones dietéticas, en los ancianos) o una pérdida excesiva del ion por causa gastrointestinal (vómitos, diarrea, íleo paralítico y abuso de laxantes), renal (hiperaldosteronismo se-

Tabla 47-2. Curso de la diuresis generada por diversos diuréticos

Fármaco	Vía	Comienzo	Máximo	Duración	Dosis
Diuréticos del asa					
Furosemida	IV	5 min	30 min	2 h	20-120 mg
	Vía oral	30 min	1-2 h	6-8 h	20-160 mg, 1-2 veces al día
Bumetanida	IV	5 min	30-45 min	2 h	0,5-1 mg
	Vía oral	0,5-1 h	1-2 h	4-6 h	0,5-2 mg al día
Torasemida	IV	5 min	15-30 min	12-16 h	20-100 mg
	Vía oral	30 min	1 h	12-16 h	20-100 mg al día
Tiazidas y derivados					
Clortalidona	Vía oral	2 h	2-6 h	24-72 h	50-100 mg al día
Hidroclorotiazida	Vía oral	2 h	4-6 h	6-12 h	25-50 mg al día
Metolazona	Vía oral	1 h	2 h	12-24 h	5-10 mg al día
Ahorradores de K^+					
Amilorida	Vía oral	2 h	3-4 h	24 h	5-10 mg al día
Triamtereno	Vía oral	2-4 h	2 h	7-9 h	100 mg, 2 veces al día
Espironolactona	Vía oral	1-2 días	2-3 días	3 días	25-200 mg al día

cundario y alcalosis) o yatrógena (corticoides). La hipopotasemia se observa en el 30-35 % de los pacientes; aunque suele ser asintomática, puede resultar peligrosa en los pacientes tratados con digital, ya que aumenta la toxicidad digitálica (v. cap. 35, II), o en los cirróticos, en los que puede facilitar la aparición de encefalopatía hepática. Cuando el potasio es inferior a 3,5 mEq/l, pueden aparecer síntomas leves en forma de debilidad, fatiga, calambres (que también pueden deberse a hipovolemia), síntomas moderados, como somnolencia, confusión anorexia, náuseas, íleo paralítico y alteraciones ECG o síntomas graves en forma de arritmias.

Se puede prevenir la hipopotasemia de varias maneras: *a)* utilizando las menores dosis posible; *b)* haciendo un tratamiento intermitente (p. ej., 2 días sí y 2 no, o 5 días sí y 2 no); *c)* aumentando el potasio de la dieta con zumos de naranja o plátano o frutos secos, aunque este método es poco eficaz si hay alcalosis; *d)* administrando potasio por vía oral, preferentemente ClK para corregir al mismo tiempo la alcalosis, ya que en este caso el citrato y el gluconato resultan poco eficaces, y *e)* asociando diuréticos ahorradores de potasio, en particular en los pacientes edematosos en los que se utilizan dosis altas, en los cardíacos tratados con digitálicos y en los cirróticos.

Una vez instaurada la hipopotasemia, su tratamiento dependerá de que exista o no alcalosis. Si ésta existe y no hay depleción de potasio, basta con corregir la alcalosis.

Si hay depleción potásica puede administrarse ClK por vía oral o IV, asociado, si es necesario, a un ahorrador de potasio. Cuando hay acidosis, se utiliza ClK IV a dosis a veces muy altas, pero nunca rápidas para evitar el riesgo de fibrilación; también pueden emplearse sales alcalinas de K, pero no los ahorradores de potasio ya que agravan la acidosis.

La hiponatremia dilucional, que cursa con edema, se origina por un equilibrio positivo de agua que diluye el sodio, incluso si se halla en exceso. Deben suprimirse los diuréticos, excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica, la aminofilina o el manitol, restringir la ingesta de agua a menos de 600 ml/día y, aunque menos importante, la ingesta de sodio.

Puede producirse hiperuricemia hasta en el 40 % de los pacientes, por modificar el transporte de ácido úrico en el túbulo, pero suele ser asintomática; en enfermos gotosos puede asociarse alopurinol o probenecida (v. cap. 56) o un diurético uricosúrico como la indacrinona. También puede aparecer hiperglucemia, de menor intensidad que con las tiazidas.

La ototoxicidad es una complicación que se veía más frecuentemente con el ácido etacrínico, fármaco actualmente muy poco utilizado (ya no está comercializado en España). La furosemida y demás diuréticos del asa también la pueden provocar a dosis elevadas, en general administradas por vía parenteral, o en enfermos con insuficiencia renal. Consiste en la pérdida de la audición y la aparición de vértigo, y se debe a una lesión directa o indirecta de las células ciliares; es posible que modifiquen las condiciones de secreción o reabsorción de los líquidos linfáticos. La ototoxicidad es claramente potenciada por la asociación con los antibióticos aminoglucósidos.

Pueden provocar también molestias gastrointestinales, en forma de intolerancia gástrica, reacciones alérgicas, calambres musculares (más relacionados con alteraciones electrolíticas).

Las *interacciones* con otros fármacos pueden ser numerosas en razón de su propio mecanismo. Destacan las siguientes: los AINE (especialmente la indometazina) reducen la actividad diurética por interferir en la acción de las prostaglandinas; los aminoglucósidos aumentan la ototoxicidad; en asociación con digital es mayor el riesgo de producción de arritmias y potencian la actividad de otros antihipertensores.

7. Aplicaciones terapéuticas

Véase VII. La dosis más habituales van indicadas en la tabla 47-2.

III. BENZOTIADIAZINAS Y FÁRMACOS AFINES

1. Características químicas

En el intento de obtener moléculas sulfamídicas con mayor actividad inhibidora sobre la anhidrasa carbónica, se consiguió la **clorotiazida** que, produciendo menor inhibición de la anhidrasa carbónica, mejoraba la actividad diurética de los inhibidores de esta enzima. La clorotiazida es una benzotiadiazina a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas, pero a todas ellas se las suele denominar *tiazidas.* Tienen un radical halógeno en posición 6 y un grupo sulfamoilo en posición 7, y diversos radicales en posiciones 2 y 3 (fig. 47-4). Las principales tiazidas se indican en la tabla 47-3.

2. Sitio y mecanismo de acción

Las tiazidas y fármacos afines actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde se fijan selectivamente. Allí inhiben el cotransportador Na^+-Cl^- de la membrana luminal (fig. 47- 2 C), interfiriendo de esta manera en la corriente iónica de Na^+ y de Cl^-. Por ello no modifican la $T^c_{H_2O}$ y, en cambio, todavía tienen capacidad de reducir la C_{H_2O} (v. I, 4.2). No modifican el gradiente osmótico medulocortical.

Como poseen también cierta capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica, es posible que actúen adicionalmente en el túbulo proximal. Este efecto no tiene repercusión global en la acción diurética, pero explica el hecho de que exista una menor disponibilidad de H^+ en el túbulo distal para ser intercambiados con el Na^+, y tenga que ser compensada con un mayor intercambio con K^+. El hecho de

que la xipamida mantenga su eficacia diurética si hay insuficiencia renal, la diferencia parcialmente de las demás tiazidas y la aproxima a los diuréticos del asa.

Como no incrementan el flujo renal, el aumento de presión intratubular secundario a la inhibición de reabsorción de agua hace caer la presión de filtración en el glomérulo, lo que en ocasiones lleva a aumentar la urea en sangre.

3. Consecuencias hidroelectrolíticas

Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+, Cl^- y agua elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5 y el 10 %. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente; incluso en algunos casos, como la xipamida, la eficacia puede aproximarse a la de los diuréticos del asa. Aumentan notablemente la eliminación de K^+ porque, al incrementar la carga de Na^+ en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio con K^+, máxime en condiciones en que hay menos H^+ disponibles, como antes se ha indicado (v. I, 2.3). Eleva ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

A diferencia de los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de Ca^{2+} por un mecanismo no bien conocido. En cambio, tras administración crónica facilitan la pérdida de Mg^{2+} provocando hipomagnesemia. En administración crónica reducen la eliminación de ácido úrico, al igual que los diuréticos del asa, por inhibir la secreción activa en el tubo contorneado proximal.

4. Otros efectos farmacológicos

Destaca la acción hipotensora, explicada ampliamente en el capítulo 39. Inhiben la secreción tubular activa de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, produciendo hiperuricemia. Reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden causar hiperglucemia y agravar una diabetes. El mecanismo no es bien conocido, pero puede ser consecuencia de una reducción en la secreción de insulina en el páncreas o del bloqueo parcial en la utilización de la glucosa.

5. Características farmacocinéticas

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95 %; la insuficiencia cardíaca puede reducir la velocidad de absorción. La unión a proteínas es variable: en general se unen en el 85-95 %, pero la hidroclorotiazida lo hace en el 40 % y, en cambio, se acumula en los hematíes donde alcanza una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma. Aunque todas son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal (condición indispensable para actuar), lo hacen en proporciones muy variables; este transporte es inhibido por la probenecida, y ellas a su vez compiten con la secreción de ácido úrico. Es también muy variable la cantidad que se metaboliza y que se elimina por vías extrarrenales.

La semivida de eliminación oscila de una tiazida a otra; por ejemplo, es de 3 horas para la bendroflumetiazida, de 8-10 horas (fase β) para la hidroflumetiazida en personas

Tabla 47-3. Propiedades diuréticas de las principales benzotiadiazinas y sus variantes heterocíclicos

Diurético	Duración de la acción (h)	Dosis oral diaria	
		Adultos (mg)	Niños (mg/kg)
De acción corta			
Benzotiazida	6-12	50-100	1-4, en 3 dosis
Clorotiazida	6-12	500-2.000	22, en 2 dosis 6 meses: 33, en 2 dosis
Hidroclorotiazida	6-12	25-100	2, en 2 dosis 6 meses: hasta 3, en 2 dosis
De acción intermedia			
Bendroflumetiazida	8-16	2,5-15	Inicial: hasta 0,4, en 2 dosis Mantenimiento: 0,05-0,1, en 1 dosis
Hidroflumetiazida	18-24	25-200	Inicial: 1
Ciclopentiazida	8-16	0,5-2	
Ciclotiazida	18-24	1-2	Inicial: 0,02-0,04
Clopamida	18-24	10-60	
Indapamida	24-36	2,5-5	
Quinetazona	18-24	50-200	
Xipamida	12-20	40-80	
De acción prolongada			
Clortalidona	24-72	25-200[a]	2, tres veces a la semana
Metolazona	24-48	2,5-20[a]	

[a] Pueden administrarse cada 2 o 3 días.

sanas y de 10 horas en cardíacos, de 7 horas para la xipamida, de 26 horas para la politiazida y de 40-65 horas para la clortalidona. En la tabla 47-3 se exponen los datos prácticos de utilización en función de sus peculiaridades cinéticas.

6. Reacciones adversas

La mayoría de ellas derivan de su acción renal: hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia. Las más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, que pueden ser intensas y provocar descompensaciones. Sus características, complicaciones y tratamiento ya se han descrito (v. II, 7).

Producen a veces reacciones alérgicas, la mayoría de escasa intensidad (reacciones cutáneas), pero algunas pueden ser graves (anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia colestásica y trombocitopenia). Las reacciones alérgicas pueden ser cruzadas con las de la furosemida y la bumetanida por su semejanza química, pero no con las de otros diuréticos como el ácido etacrínico o la clortalidona. En las embarazadas pueden agravar la miopía.

7. Aplicaciones terapéuticas

Véase VII. Las dosis diarias medias y las características diuréticas de las tiazidas se indican en las tablas 47-2 y 47-3.

IV. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y, de este modo, disminuyen la eliminación de K^+. La acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de Na^+ que provocan no supera el 5 %, pero esta acción diurética puede ser mayor cuando existe hiperactividad del túbulo distal por hiperaldosteronismo primario, o secundario a la acción de los diuréticos del asa. Su valor reside, sobre todo, en su capacidad de interferir en los procesos de pérdida de K^+.

Existen dos clases de ahorradores de potasio: los inhibidores de la aldosterona y los inhibidores directos del transporte de Na^+ (fig. 47-4).

1. Inhibidores de la aldosterona

1.1. Naturaleza y mecanismo de acción

La **espironolactona** posee una estructura esteroide similar a la de la aldosterona, con un anillo lactónico y un radical tioacetilo en posición 7. E1 **canreonato de potasio** es la sal potásica de un derivado γ-hidroxiácido de la canrenona, la cual es, a su vez, un metabolito de la espironolactona que ha perdido el radical tioacetilo.

La potencia del canrenoato es inferior a la de la espironolactona (0,30-1 para dosis única y 0,68-1 para dosis repetidas), pero al ser una sal hidrosoluble permite su administración intravenosa.

Inhiben de manera competitiva, estereoespecífica y reversible la acción de la aldosterona sobre el receptor específico que se encuentra en el citoplasma de sus células, las células epiteliales del túbulo distal.

En consecuencia, impiden que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de sodio (v. I, 2.3). Como sólo son activos si existe aldosterona, su eficacia diurética dependerá de la intensidad con que la aldosterona esté contribuyendo a la retención de sodio y de agua, y a la pérdida de potasio.

1.2. Características farmacocinéticas

La espironolactona en forma micronizada por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90 % con un $t_{máx}$ de 3 horas. Se fija a proteínas en el 90 % y su V_d es de 0,05 l/kg. Parte se metaboliza en canrenona, a la que debe el 33-75 % de la actividad biológica antialdosterónica; el resto de la actividad se debe a otros metabolitos que mantienen el radical 7-tiocetilo. La semivida de la canrenona es de 10 a 22 horas, dosis-dependiente. La canrenona se convierte en ácido canrenoico, que es conjugado y se elimina por orina y bilis.

La espironolactona tarda en actuar 1-2 días, debido al tiempo necesario para que se agoten previamente las proteínas generadas por la aldosterona.

1.3. Reacciones adversas

La más frecuente es la hiperpotasemia que, aunque menos frecuente que la hipopotasemia, puede tener consecuencias más graves y difíciles de tratar. Aparece con mayor frecuencia en el anciano, en el paciente con insuficiencia renal o cuando se asocian suplementos de K^+. Más de 6 mEq/l pueden originar alteraciones neuromusculares (parálisis, disartria y debilidad), respiratorias (paro respiratorio), circulatorias (hipotensión, arritmias y paro cardíaco), gastrointestinales (íleo, náuseas y vómitos, y dolor abdominal) y renales (oliguria y síndrome urémico). El tratamiento se basa en la administración de: *a)* bicarbonato, glucosa e insulina, para favorecer la entrada del K^+ en las células; *b)* calcio y solución salina hipertónica para evitar la cardiotoxicidad; *c)* resinas y diálisis para acelerar la eliminación del potasio, y *d)* marcapasos para evitar el paro cardíaco.

En varones sometidos a tratamiento crónico puede aparecer ginecomastia por competir con la fijación de la dihidroxitestosterona a su receptor tisular (v. cap. 50, VII, 3); también se han descrito impotencia y alteraciones mentales, pero estos efectos se observan a dosis altas y no está claro en qué medida se deben al fármaco o a sus metabolitos.

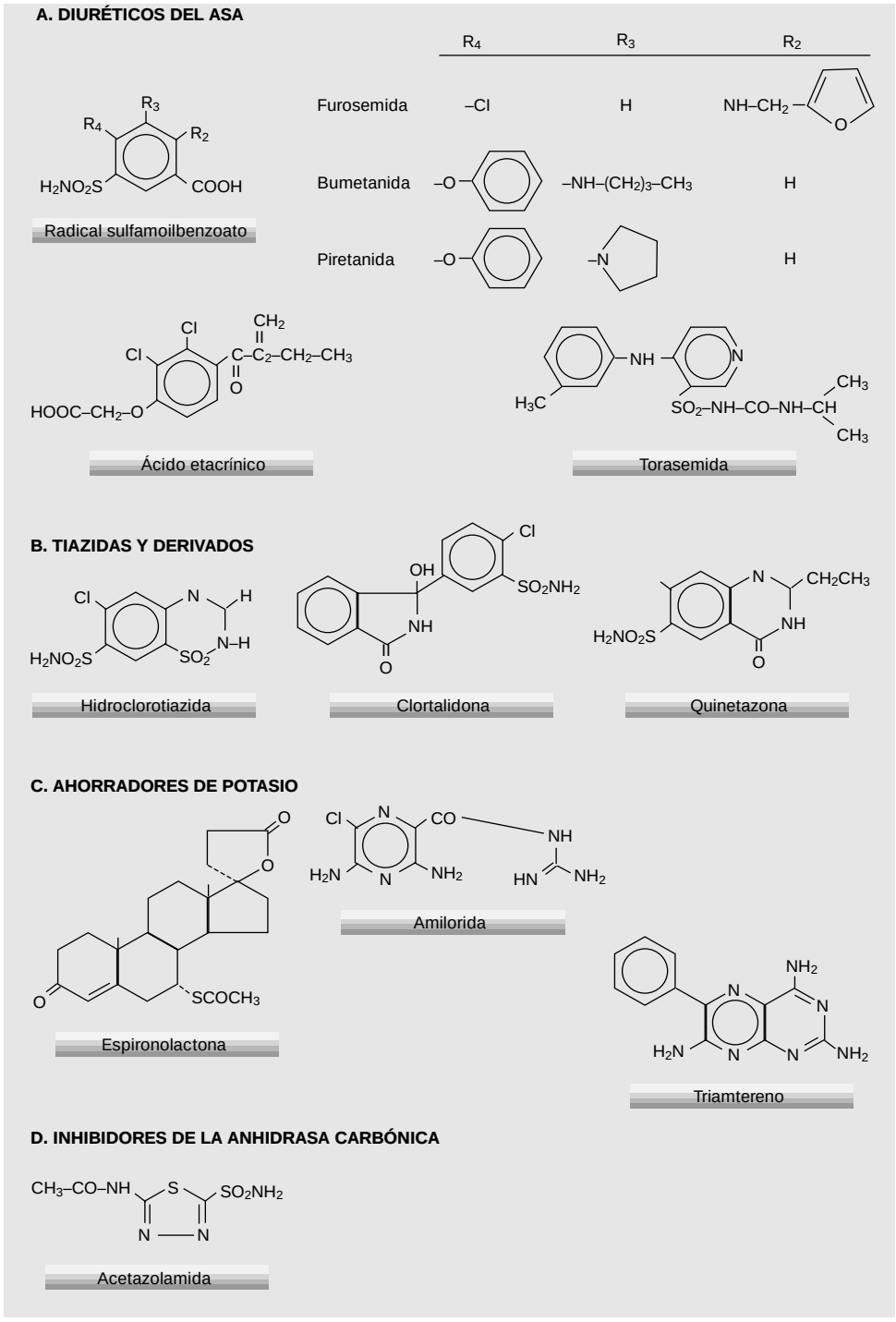


Fig. 47-4. Estructura de los principales diuréticos.

No se descarta todavía la posibilidad de que pueda producir crecimiento hiperplásico en algunos tejidos (p. ej., la mama) tras tratamientos prolongados.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Véase VII. Las características diuréticas se indican en la tabla 47-2.

2. Triamtereno y amilorida

2.1. Naturaleza y mecanismo de acción

Son dos bases orgánicas. El triamtereno deriva de las pteridinas, por lo que tiene débil actividad antifólica; la amilorida es un derivado pirazínico con un radical guanidínico (fig. 47-4). Al pH del plasma ambos se encuentran parcialmente ionizados como cationes.

Ambos productos actúan en el tubo contorneado distal y comienzo del colector desde la superficie luminal, si bien se conoce mejor el mecanismo molecular de la amilorida que el del triamtereno. La amilorida bloquea los canales de Na^+ que se encuentran en la membrana luminal de las células principales, por donde penetra el ion a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na^+ situada en la membrana basolateral (figura 47-2 D). Este bloqueo puede ser competitivo o no competitivo según la concentración del fármaco. El bloqueo del canal hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia, se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. Así pues, estos diuréticos inhiben la reabsorción de Na^+ en grado muy moderado (no más del 2 % de la carga filtrada), y reducen la secreción del K^+. Como se comprende, la acción de estos compuestos es independiente de la actividad de la aldosterona. En consecuencia, provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K^+ y elevan el pH urinario.

Existen también estos canales de Na^+ sensibles a la amilorida en las células de la mucosa bronquial (v. cap. 3, I, A, 3.1). En la fibrosis quística hay un defecto genético asociado al gen *CFTR* por el que aparece una reducción del transporte de Cl^- regulado por AMPc junto con un incremento de la reabsorción de Na^+ que promueve la absorción excesiva de agua de la luz bronquial. La aplicación de amilorida por aerosol ha conseguido en algunos casos reducir la reabsorción de agua y mejorar la hidratación de la mucosa en pacientes con fibrosis quística (v. cap. 43).

2.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad del triamtereno es superior a la de la amilorida, alcanzándose antes también el efecto máximo (alrededor de 2 horas en lugar de 6 horas). El triamtereno se une a proteínas en el 50-55 % y se metaboliza con rapidez por parahidroxilación en el hígado, siendo su semivida de 2-4 horas; el derivado p-hidroxilado se conjuga con un éster sulfato que mantiene la actividad biológica y se elimina por el riñón. Por ello, tanto la insuficiencia hepática como la renal prolongan la actividad de triamtereno. La amilorida se elimina por orina sin metabolizar; su semivida es de 6-9 horas.

2.3. Reacciones adversas

La hiperpotasemia es la más importante, por lo que están contraindicados estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K^+, como es el caso de pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o suplementos de potasio. El triamtereno, debido a su estructura, podría comportarse como un débil antagonista del ácido fólico y desarrollar megaloblastosis.

Pueden ocasionar molestias gastrointestinales, alteraciones neurológicas (mareo y cefalea), dermatológicas y hematológicas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis de triamtereno es de 100 mg, 1-3 veces al día, y la de amilorida, de 5-10 mg, 1 vez al día (tabla 47-2). La principal aplicación de estos diuréticos es la de potenciar la acción natriurética y antihipertensora de otros diuréticos (del asa y tiazidas), y contrarrestar su acción caliurética; por ello se administran en combinación con ellos cuando provocan pérdida de potasio, o cuando existe el riesgo de que la hipopotasemia ocasione un trastorno grave, como es el caso de la existencia de arritmias cardíacas o el paciente está tomando digital cuya actividad arritmogénica aumenta en situación de hipopotasemia; o cuando el paciente presenta una condición que cursa con bajo potasio (síndrome nefrótico, diarrea, acidosis tubular renal e ingesta prolongada de anfotericina B o de corticoides).

Los resultados de la aplicación de amilorida en la fibrosis quística para mejorar la hidratación de las vías respiratorias han resultado hasta el momento contradictorios.

V. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

1. Naturaleza y mecanismo de acción

Se trata de sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes, que son filtradas en el glomérulo y no reabsorbidos (o sólo en forma parcial) en el resto de la nefrona. Las principales son: **manitol, urea, glucosa** e **isosorbida.** El manitol es una hexosa polihidroxilada formada de la reducción de la manosa; como su absorción intestinal es impredecible y se metaboliza abundantemente en el hígado, se administra por vía intravenosa.

Por su actividad osmótica, el manitol retiene agua dentro del *túbulo proximal,* no permitiéndole que acompañe al Na^+ en su reabsorción. Este hecho contribuye a que la concentración de Na^+ vaya cayendo a lo largo del recorrido, de forma que al final del túbulo proximal se origina un movimiento pasivo de salida de Na^+ desde el espacio peritubular hacia la luz del túbulo.

En el *asa de Henle,* el manitol aumenta el flujo sanguíneo de la región medular, y ello contribuye a reducir la hipertonía medular necesaria para que el agua difunda en la rama fina descendente del asa, con lo cual disminuye también ahí la reabsorción de agua. En la rama ascendente, la dilución relativa del Na^+ evita que éste pueda difundir pasivamente en el segmento más bajo de la rama (la porción fina donde el Na^+ difunde pasivamente a favor de un gradiente de concentración). Por último, la exis-

tencia de manitol en el *tubo colector,* junto con la carencia de hipertonía medular, impide que el agua se reabsorba aun si existe ADH.

2. Consecuencias electrolíticas y reacciones adversas

Al permanecer más agua en el túbulo, se impide la formación de gradientes que facilitan la difusión pasiva de ciertos iones (Ca, P y Mg), así como ácido úrico y urea. Aumenta también algo la eliminación de K^+. La existencia de manitol en el líquido extracelular estimula la salida del agua intracelular, provocando una expansión pasajera del volumen plasmático y del extracelular y una reducción del espacio intracelular. Esto puede producir hiperosmolaridad con hiponatremia por dilución, si la función renal es insuficiente. En estas circunstancias existe el peligro de congestión y edema pulmonar, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca.

Debe vigilarse cuidadosamente la osmolaridad del plasma y de la orina, así como la concentración de Na^+ en plasma y orina, para evitar situaciones de hipernatremia o hiponatremia y cambios excesivos del espacio extracelular. En ocasiones producen cefalea, náuseas y vómitos.

3. Aplicaciones terapéuticas

Véase VII.

VI. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Son derivados sulfamídicos que inhiben la anhidrasa carbónica que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los más conocidos son la **acetazolamida** y la **diclorfenamida.**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima, tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica, suprimiendo casi por completo la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal (v. mecanismos en I, 2.1). De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^- que llegarán en gran proporción al asa de Henle. En este sitio, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; ésta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ eliminada, sea moderada (no más del 5 %). En cambio, la fracción de K^+ que se elimina alcanza el 70 %, debido a la mayor existencia de Na^+ que llega al túbulo distal. La alcalinización de la orina provoca acidosis, que reduce la eficacia de las dosis siguientes del diurético.

También actúan en otros procesos de secreción en los que interviene el transporte de HCO_3^- y H^+; el más destacado es el de la producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo, donde inhibe esta formación, por lo que se emplea en el glaucoma. La acidosis que produce puede ser causa de estimulación del centro respiratorio y, quizá, de una acción anticonvulsivante muy moderada.

Pueden ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalciuria con producción de cálculos renales, hipopotasemia intensa y reacciones de hipersensibilidad.

Sus aplicaciones se indican en VII.

VII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Insuficiencia cardíaca congestiva

En la insuficiencia cardíaca *aguda,* los diuréticos reducen la presión y el volumen diastólico ventriculares (precarga), disminuyendo la congestión. Su efecto sobre el gasto cardíaco depende de la presión de llenado (v. cap. 35): si ésta se mantiene, el volumen minuto no se modifica, pero si la reducción de la precarga es excesiva, el volumen minuto disminuye. El inconveniente de los diuréticos en el tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca es la variabilidad de la respuesta, ya que mientras en unos pacientes se aprecia una clara disminución de la precarga a los 15 min de administrar la furosemida por vía IV, otros requieren dosis repetidas. Asimismo, la acción de los diuréticos es similar a la de los vasodilatadores venosos (v. cap. 36) y ambas acciones pueden sumarse, lo que hace que la utilización de los vasodilatadores sea peligrosa cuando la presión capilar pulmonar se ha normalizado con diuréticos.

En la insuficiencia cardíaca *crónica* moderada, es cada vez más frecuente intentar controlar al paciente con un diurético —en particular si está en ritmo sinusal— y sólo añadir un digitálico o un vasodilatador si la respuesta no es adecuada (v. cap. 36). Pueden utilizarse indistintamente diuréticos de acción moderada, como las tiazidas (dosis en la tabla 47-3) o dosis bajas de diuréticos del asa (dosis en la tabla 47-1) por vía oral; estas dosis se duplican sucesivamente y se dan de modo fraccionado. Los principales problemas que deben tenerse en cuenta son: *a)* el riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia, que facilitan la aparición de arritmias digitálicas y que se evitan asociando complementos de potasio y de magnesio, en su caso (v. II, 6) y *b)* el desarrollo de hiperaldosteronismo secundario, facilitado por la propia insuficiencia cardíaca y por la acción del diurético; este hiperaldosteronismo, además de agravar la hipopotasemia, reduce la eficacia del diurético, pero se evita o corrige con espironolactona.

Cuando la insuficiencia cardíaca es más *grave* o *resistente,* es más adecuado utilizar diuréticos del asa que tiazidas; en estos casos puede intentarse: *a)* aumentar las dosis, teniendo en cuenta que dosis únicas de 200 mg de furosemida o más rara vez aumentan la respuesta y agravan la toxicidad; *b)* estudiar si hay hiperaldosteronismo y tratarlo, y *c)* probar la asociación de diuréticos con distintos mecanismos de acción; por ejemplo, tiazida + diurético del asa + espironolactona, teniendo en cuenta que, si hay restricción de sodio, puede producirse hiponatremia.

Si existe fallo renal, se preferirán los diuréticos del asa o la xipamida a las tiazidas, ya que la acción de éstas disminuye con la tasa de filtrado glomerular (GFR) y es prácticamente nula por debajo de 30 ml/min. En cualquier caso, en los pacientes renales se extremará la vigilancia de los ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperpotasemia y acidosis.

2. Edemas y ascitis en la cirrosis

La utilización de diuréticos en la cirrosis está condicionada por: *a)* el grave riesgo de su empleo y *b)* la frecuente presencia de hiperaldosteronismo e insuficiencia renal. La ascitis rara vez representa una amenaza para la vida, mientras que una diuresis agresiva puede originar hipopotasemia (facilitada por el hiperaldosteronismo), empeoramiento de la encefalopatía hepática (por la hipopotasemia y la azoemia), depleción de volumen intravascular, insuficiencia renal progresiva y muerte.

Aparte otras medidas terapéuticas previas, no se debe forzar la diuresis, bastando con reducir el peso a razón de 500-1.000 g/día si hay edemas y 125-250 g/día si no los hay. El diurético de elección es la espironolactona, lógicamente, que se inicia con 100 mg/día y se aumenta cada 3-5 días hasta un máximo de 400 mg/día. Si no se tolera, se utiliza amilorida, 5 mg cada 12 horas, aumentando progresivamente hasta 10 mg cada 12 horas. Si no hay respuesta, se puede añadir furosemida, 20 mg cada 12 horas, aumentando, si es preciso, hasta 120 mg/día, u otros diuréticos del asa a dosis equivalentes; se vigilará la posible depleción de volumen y la aparición de encefalopatía o insuficiencia renal. Cuando no hay insuficiencia renal, la asociación de ahorradores y perdedores de potasio consigue una buena acción diurética sin necesidad de recurrir a altas dosis de espironolactona. Cuando hay insuficiencia renal, la respuesta a los diuréticos es muy pobre; es preferible la espironolactona al triamtereno o a la amilorida, ya que el acceso de estos diuréticos a su lugar de acción está muy comprometido.

3. Edema agudo de pulmón

Los diuréticos del asa son coadyuvantes de otras medidas terapéuticas (morfina, oxígeno y vasodilatadores), empleándose por vía IV. La furosemida es, además, dilatador venoso, por lo que reduce la congestión pulmonar a los pocos minutos de su infusión, antes que se establezca la acción diurética; se empieza con 40 mg administrados en varios minutos, que pueden aumentarse hasta 200 mg según respuesta; la bumetanida IV se emplea a dosis de 1-3 mg. En caso de dudas sobre el origen cardíaco o pulmonar del cuadro, el diurético resulta más inocuo que la morfina. Una vez resuelto el acceso agudo, se continúa con la vía oral para evitar recidivas.

4. Edemas del síndrome nefrótico

Se deben utilizar con precaución, ya que los enfermos pueden tener un volumen plasmático bajo al comienzo del tratamiento, que sería agravado por el uso inadecuado de diuréticos, originando hipotensión, fracaso renal agudo o trombosis.

Cuando se recurra a un diurético, se empezará con dosis bajas; en los casos moderados pueden utilizarse indistintamente tiazidas o diuréticos del asa. Cuando se prevea la necesidad de dosis altas, es más conveniente la furosemida o la bumetanida por tener un techo más elevado, empezando con 40 mg de furosemida o 1 mg de bumetanida por vía oral y doblando la dosis hasta alcanzar 240-480 mg/día de furosemida o 6-10 mg/día de bumetanida. Si no hay buena respuesta, puede probarse con una dosis más baja por vía IV, 20-40 mg, ya que la existencia de edemas en la mucosa intestinal reduce la absorción digestiva. Otras causas de resistencia pueden ser la restricción inadecuada de sodio o la de hiperaldosteronismo secundario. En casos particularmente resistentes, se pueden asociar tiazidas y furosemida.

5. Insuficiencia renal aguda y crónica

La furosemida o un diurético osmótico como el manitol son útiles para prevenir o tratar la necrosis tubular aguda. La furosemida se utiliza a dosis altas, 250 mg en infusión IV de 1 hora; si no se consigue una diuresis de 40-50 ml/h, se aumenta a 500 mg en 2 horas y, si no hay respuesta, a 1.000 mg en 4 horas. El mayor riesgo es el de la ototoxicidad, especialmente si se administra junto con aminoglucósidos. El manitol se administra en infusión IV de 12,5-25 g (50-100 ml de una solución al 25 %) en 5-10 min para conseguir una diuresis mayor de 50 ml/h; si no hay respuesta, debe repetirse una hora más tarde. El riesgo del manitol es la insuficiencia cardíaca izquierda y el edema pulmonar. A veces se combina furosemida, 40-80 mg, con la infusión de manitol.

En la insuficiencia renal crónica, si es de carácter estable, los pacientes pueden permanecer con un equilibrio sódico en condiciones normales de ingesta sódica, pero pueden descompensarse ante cambios bruscos de ingestión o de excreción. Si es necesario controlar los edemas o la hipertensión, se prefieren los diuréticos del asa en lugar de las tiazidas (con excepción de la indapamida y la metolazona) porque las tiazidas son ineficaces con GFR inferiores a 30 ml/min. El ajuste de la dosis ha de ser cuidadoso para evitar una depleción excesiva de sodio, pero las dosis han de ser más bien altas, pudiendo llegar a 100-200 mg de furosemida o torasemida al día o incluso más. La torasemida puede tener la ventaja de su mayor semivida y de que pierde menos calcio.

6. Hipertensión arterial

Su utilización se explica en el capítulo 39. De entrada se utilizan tiazidas solas en hipertensiones leves o moderadas o se combinan con otros antihipertensores en escalones sucesivos. En pacientes con alteraciones renales (GFR inferior a 25 ml/min) es necesario utilizar furosemida, 20-80 mg/día por vía oral, aunque la xipamida también al parecer mantiene su actividad. En las urgencias hipertensivas se emplea la furosemida por vía parenteral como coadyuvante de otra medicación.

7. Hipertensión intracraneal

La indicación más precisa es el edema cerebral progresivo con peligro de herniación. Se emplean los diuréticos osmóticos, siendo el manitol el más usado. Como todos ellos atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, ejercen su presión osmótica desde la circulación cerebral, reducen el espacio extracelular encefálico y, finalmente, el intracelular. Sin embargo, su eficacia está limitada por la posibilidad de que, al suspender su administración, aparezca un fenómeno de rebote

Tabla 47-4. Agentes osmóticos en el edema cerebral

	Urea	Manitol	Glicerol
Dosis	1-1,5 g/kg	1,5-3,0 g/kg	0,5-1,5 g/kg
Método de administración	Cada 5-6 h, IV	Cada 4-6 h, IV	Cada 4-6 h, IV
Comienzo de acción	10 min	20-30 min	En 30 min
Máximo de acción	20-30 min	30-50 min	30 min (IV) 30-60 min (oral)
Duración de acción	2-6 h	3-8 h	24-48 h (IV)
Rebote hipertensivo	Sí	Sí (diferido)	Sí
Contraindicaciones	Insuficiencias renal o hepática graves, hemorragia intracraneal e insuficiencia cardíaca congestiva		Deshidratación grave, hemorragia intracraneal e insuficiencia cardíaca congestiva

con exacerbación de los síntomas. En el caso del glicerol y la urea, esto se debe a que las moléculas terminan por penetrar la barrera y se introducen en el compartimiento intracelular, de modo que, al desaparecer el agente osmótico de la sangre, ejerce su acción desde el propio cerebro. En el caso del manitol, que no atraviesa la barrera, al parecer se crean «osmoles idiogénicos» que tratan de mantener la osmolaridad cerebral.

En la tabla 47-4 se exponen las características y los sistemas de administración utilizados en el edema cerebral; el manitol se emplea a la concentración del 20 %. En los pacientes con traumatismo cerebral y riesgo de rotura de la barrera hematoencefálica, la dosis de manitol ha de reducirse a 0,25-0,5 g/kg en infusión de 30-60 min. También la furosemida a dosis de 1 mg/kg IV reduce la presión intracraneal, en parte, por su acción diurética y, en parte, por disminuir directamente el transporte de Na^+ en el cerebro.

En los edemas cerebrales por neoplasia y en el seudotumor cerebral son más útiles los glucocorticoides (v. cap. 53). En el infarto y la trombosis cerebrales no están indicados los osmóticos en los primeros 2 días y después sólo si hay signos clínicos que indiquen empeoramiento de la evolución por edema.

8. Intoxicaciones

La eliminación de sustancias tóxicas mediante una diuresis forzada sólo es útil cuando: *a)* la sustancia tóxica se distribuye por el plasma; *b)* se une poco a proteínas plasmáticas, y *c)* se excreta por la orina en forma activa. Por el contrario, está contraindicada cuando hay insuficiencia renal, cardiopatías, edema cerebral, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto o hipopotasemia. Junto con la diuresis forzada, se alcalinizará o acidificará la orina según si la sustancia activa que deba eliminarse se ionice como ácido o como base, respectivamente, para así facilitar su expulsión.

9. Otras aplicaciones

La *hipercalciuria idiopática* y los individuos que generan cálculos de calcio con un metabolismo normal responden en general a las tiazidas, a las dosis habituales (tabla 47-3). En cambio, la furosemida está indicada en el tratamiento agudo de las *hipercalcemias* porque facilita la eliminación renal de calcio; se administra en dosis pequeñas y frecuentes por vía IV, 20-40 mg cada 2 horas junto con infusión de suero salino (v. otras medidas en el cap. 57).

En el tratamiento agudo del *glaucoma de ángulo cerrado* se utiliza la acetazolamida como coadyuvante de otras medidas, a dosis de 500 mg IV más 500 mg oral, hasta que la presión se normalice. En el tratamiento crónico del glaucoma simple se puede añadir acetazolamida, 62,5-250 mg, 2-4 veces al día por vía oral. La diclorfenamida se administra a la dosis de 200 mg/día en 2 tomas por vía oral, hasta reducir la presión intraocular; la dosis de mantenimiento es de 25-50 mg, 1-3 veces al día.

En ciertas formas de *epilepsia,* la acetazolamida puede mostrar alguna utilidad, aunque está limitada por la aparición de tolerancia en 3-6 meses. Su acción se prolonga si se administra asociada a otros fármacos, como suele ser lo habitual.

Las tiazidas son útiles en algunos casos de *diabetes insípida* (v. cap. 51), en la *angina nocturna,* especialmente si hay hipertensión, en el tratamiento crónico de la *enfermedad de Ménière,* asociadas o no a restricción de sodio, y en el tratamiento inicial de la *obesidad* como apoyo psicológico al facilitar la pérdida de agua.

La espironolactona normaliza la presión arterial y la *alcalosis hipoclorémica* del hiperaldosteronismo. En el *síndrome de Liddle,* en cambio, es inútil debiendo administrarse triamtereno o amilorida.

En el *mal de montaña* agudo se produce alcalosis respiratoria. Es útil la acetazolamida administrada antes de la exposición inicial a una gran altura y durante ella; mejora los síntomas agudos probablemente por producir acidosis metabólica y estimulación respiratoria, pero no reduce el riesgo del edema pulmonar o cerebral o de hemorragias retinianas (v. cap. 43).

10. Resistencia y tolerancia a la acción de los diuréticos. Precauciones

Hay circunstancias que reducen la eficacia de los diuréticos, exigiendo el empleo de dosis más elevadas. Entre las causas de resistencia se encuentran: *a)* los edemas (cardíacos, cirróticos o nefróticos), que aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal; *b)* la azoemia,

que reduce el paso de los diuréticos a su lugar de acción, y *c)* la acción de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina y otros AINE, que reducen la acción de la furosemida (v. cap. 22).

El desarrollo de tolerancia puede tener diversas causas. La más frecuente es la aparición de hiperaldosteronismo secundario a la acción de los diuréticos; otras son la disminución de la GFR en el caso de las tiazidas, triamtereno o la amilorida, y la aparición de estasis en el túbulo proximal, provocado por tiazidas y diuréticos del asa. La acidosis reduce la de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Además de las precauciones ya comentadas si existe enfermedad hepática, renal, hiperaldosteronismo secundario o tratamiento con digitálicos, hay que tener cuidado con las tiazidas en la embarazada porque pueden producir trombocitopenia en el recién nacido; en el anciano, porque está aumentado el riesgo de producir hipopotasemia, pueden provocar incontinencia, alterar el descanso nocturno o provocar retención urinaria en prostáticos.

BIBLIOGRAFÍA

Benos DJ, Cunningham S, Baker RR, Beason KB, Oh Y, Smith PR. Molecular characteristics of amiloridesensitive sodium channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992; 120: 31-113.

Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 41 (supl 3): 14-22.

Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: S40.

Cody RJ. Diuretic therapy. En: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart Failure.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1997.

Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121-142.

Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potasium)-chloride cotransporter family expressed in the kidney. *J Biol Chem* 1994; 269: 17713-17722.

Gerber JC, Nies AS. Interaction between furosemide-induced renal vasodilatation and the prostaglandin system. *Prostaglandins Med* 1981; 6: 135-145.

Grahame-Smith DG, Aronson JK, eds. *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* Oxford: Oxford University Press 1992.

Greger R. Principles of renal transport: concentration and dilution of urine. En: Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive Human Physiology,* vol. 2. Berlín: Springer, 1996.

Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. Am J Physiol 1994; 267: C869.

Lant A. Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29: 57-87 y 162-188.

Orland MJ, Saltman RJ. *Manual de Terapéutica Médica,* 6.ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1986.

Puschett JR, Greenberg A, eds. *Diuretics: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications.* Nueva York: Elsevier, 1984.

Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-188.

Reineck HJ, Stein JH. Mechanism of action and clinical uses of diuretics. En: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney.* Filadelfia: WB Saunders, 1981.

Reyes AJ, Leary WP, eds. Clinical pharmacology and therapeutic uses of diuretics. *Progress in Pharmacology* 1988; vol. 6, n.° 3: 320.

Rhoades RA, Tanner GA. *Fisiología médica.* Barcelona: Masson-Little, Brown, 1997.

Saggar-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diurectics. A review and guide to appropriate use. *Drugs* 1993; 48: 986-1008.

Schlater E, Greger R, Weidtke C. Effect of «high ceiling» diuretics on active salt transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Correlation of chemical structure and inhibitory potency. *Pfluegers Arch* 1983; 396: 210-217.

Seldin DW, Giebisch G. The Kidney: *Physiology and Pathophysiology,* 2.ª ed. Nueva York: Raven Press, 1992.

Sica DA, Gehr TWB. Diuretic combinations in refractory oedema states. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 229-249.

Velázquez H, Wright FS. Control by drugs of renal potassium handling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 293-309.

Wang W, Hebert SC, Giebisch G. Renal K^+ channels: structure and function. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 413-436.

Wittner M, DiStefano A, Wangeman P, Gregor R. How do loop diuretics act? *Drugs* 1991; 41(supl 3): 1-13.

48

Expansores plasmáticos. Nutrición artificial

J. A. Amado y *J. Flórez*

I. EXPANSORES PLASMÁTICOS

1. Definición y objetivos

Son moléculas de elevado peso molecular que ejercen el efecto coloidosmótico necesario para asegurar un volumen plasmático adecuado y así garantizar la perfusión tisular. Su función inicial, pues, es restituir temporamente la volemia.

Entre sus principales propiedades deben tener una viscosidad y una presión coloidosmótica similares a las del plasma; han de estar constituidas por sustancias que resulten lo menos extrañas posible al organismo; han de ser eliminadas por metabolización o excreción; deben permanecer en el plasma un tiempo suficiente largo; no deben producir reacciones alérgicas o pirógenas, ni tener propiedades antigénicas; deben resistir la esterilización y ser suficientemente estables para ser conservadas durante períodos de tiempo prolongados.

Estas propiedades son las del expansor ideal, pero no se cumplen de forma completa en la práctica. Los expansores plasmáticos de que se dispone en la actualidad son los siguientes:

a) De naturaleza polisacárida: dextranos e hidroxietilalmidón.
b) De naturaleza proteica: gelatinas.

Todos los preparados carecen de homogeneidad en el tamaño molecular de sus componentes, hecho que hay que tener presente al analizar su acción y su duración en el organismo.

2. Dextranos

2.1. Características químicas

Son polisacáridos compuestos por residuos ramificados de α-D-glucosa; las unidades están unidas predominantemente (90 %) por enlaces glucosídicos α-1,6 en la rama principal y en las laterales, aunque algunas ramificaciones presentan enlace α-1,3. Se obtienen por hidrólisis ácida producida por el *Leuconostoc mesenteroides* (cepa B512) sobre una macromolécula original en ambiente de sacarosa. Variando las condiciones de la hidrólisis se obtienen moléculas de longitud diversa; en la práctica, y aunque la distribución de pesos moleculares es amplia, se considera el peso molecular medio. Los dextranos más utilizados en la clínica son:

a) Dextrano 40: su peso molecular medio es de 40.000, con distribución de los pesos moleculares entre 10.000 y 80.000 en más del 90 %.
b) Dextrano 70: su peso molecular medio es de 70.000, con distribución de los pesos moleculares entre 15.000 y 160.000 en más del 90 %.
c) Existen también, aunque son poco utilizados, el dextrano 1 (PM de 1.000) y el dextrano 60 (PM de 60.000).

2.2. Acciones farmacológicas

Fundamentalmente aumentan el volumen plasmático como consecuencia de su actividad coloidosmótica. La presión osmótica de una solución es directamente proporcional a la concentración de la sustancia e inversamente proporcional al peso molecular del soluto:

$$\pi = \frac{R \cdot T}{M} \cdot C$$

donde π = presión osmótica; R = constante de los gases; T = temperatura en valores absolutos; M = peso molecular del soluto, y C = concentración. Cuando las concentraciones son elevadas,

$$\pi = \frac{R \cdot T}{M} \cdot C + AC^2$$

El término AC^2 incluye: el factor A, que depende de las interacciones moleculares, grado de hidratación, etc., que en el caso del dextrano vale 14. El factor C se constituye en elemento dominante de la presión coloidosmótica, de importancia superior incluso a la del peso

Tabla 48-1. Propiedades de los expansores plasmáticos

	Dextrano		Hidroxietilalmidón	
	40	70	450/0,7	200/0,5
Peso molecular medio	40.000	70.000	450.000	200.000
Concentración eficaz (g/l)	10	6	6	10
Máxima fijación de agua (ml de H_2O/g de coloide)	37	29	20	30

molecular. En la tabla 48-1 se indican las principales propiedades; como se puede comprobar, la acción coloidosmótica y, por lo tanto, el aumento temporal del volumen plasmático es más intenso en el caso del dextrano 40 que en el del dextrano 70. Sin embargo, y en virtud de las características farmacocinéticas, es mayor la duración de acción del dextrano 70.

El dextrano 40 mejora, además, el flujo capilar cuando está disminuido. Esta acción al parecer es el resultado de un conjunto de efectos: reducción de la aglomeración eritrocítica por interacción con moléculas de la membrana del hematíe, reducción del hematócrito como consecuencia de la entrada de agua y reducción de la viscosidad sanguínea aun cuando no se altere el hematócrito. Además, posee cierta actividad antitrombótica por interferir en la adhesividad plaquetaria, por lo que ha sido utilizada en el tratamiento de trombosis venosas profundas y de embolia pulmonar, así como en la circulación extracorpórea.

Los dextranos pueden liberar histamina y provocar reacciones de tipo anafiláctico.

2.3. Características farmacocinéticas

Puesto que ni el dextrano 40 ni el dextrano 70 son un conjunto homogéneo de polímeros, no habrá uniformidad completa en la disponibilidad y el movimiento de las moléculas dentro del organismo. Los elementos de dextrano con un peso molecular inferior a 15.000 se filtran completamente por el riñón; conforme aumenta el tamaño, la eliminación renal es más difícil y lenta, entrando en juego procesos de metabolización por dextranasas y acumulación en tejidos. Se metaboliza en glucosa, a razón de 70-90 mg/kg al día. La eliminación se lleva a cabo en dos fases; en la primera, la $t_{1/2\alpha}$ es de 0,2 horas para el dextrano, 1,5 horas para el dextrano 40 y 24 horas para el dextrano 70; en la segunda, la $t_{1/2\beta}$ es de 2 horas para el dextrano 1, 10 horas para el dextrano 40 y varios días para el dextrano 70. Si la GFR baja por debajo de 10 ml/min, la $t_{1/2}$ del dextrano 40 se eleva a más de 40 horas, por lo que convendrá reducir la dosis en pacientes con función renal alterada para evitar complicaciones: sobrecarga de líquido, nefrosis osmótica, alteraciones en la hemostasia. Las cifras expuestas son valores medios, pero las fracciones de alto peso molecular aún permanecerán más tiempo en el organismo.

No atraviesan las barreras placentaria ni hematoencefálica, ni la membrana dializadora de la hemodiálisis.

2.4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad (erupciones, prurito, congestión nasal, disnea, opresión respiratoria e hipotensión); su incidencia es, sin embargo, pequeña y de grado moderado, siendo menos antigénico el dextrano 40 que el 70. En ocasiones producen reacciones anafilácticas más graves.

Por su interferencia con las plaquetas pueden producir hemorragias, sobre todo con las moléculas grandes y con dosis mayores de 1-1,5 l; esto puede ocurrir a las 6-9 horas de la infusión. El exceso de dosis puede producir también retención líquida y síntomas congestivos, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca o renal.

Pueden interferir en las reacciones de laboratorio que requieren agrupación eritrocítica, como la determinación de grupos sanguíneos.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean para ayudar a mantener la circulación en estados hipovolémicos, en el shock, para corregir la oligoemia en el shock del quemado y para mantener temporalmente la presión coloidosmótica durante ciertos tipos de cirugía cardiovascular.

El dextrano 40 se emplea también, solo o como aditivo, para primar las bombas oxigenadoras de la circulación extracorpórea, para prevenir las trombosis venosas y la tromboembolia.

En el shock, la dosis de dextrano 40 es de 10 mg/kg de una solución al 10 %, infundida primero con rapidez hasta conseguir el efecto y después en infusión más lenta; es conveniente controlar la presión venosa central. En las primeras 24 horas no conviene pasar de los 20 ml/kg; si se ha de continuar más de 24 horas, la dosis diaria total no debe exceder de 10 ml/kg, ni prolongarse más de 5 días. El dextrano 70 en solución al 6 % se emplea a la dosis de 500 ml (20-40 ml/min), sin pasar de los 20 ml/kg en las primeras 24 horas.

3. Hidroxietilalmidón

3.1. Características químicas

Es un polímero muy ramificado compuesto en el 98 % por amilopectina, con una estructura que se asemeja a la del glucógeno (fig. 48-1). Los enlaces de las unidades de glucosa son preferentemente α-1,4, y porciones de 16 a 25 residuos pueden estar unidos por enlaces α-1,6. Los grupos hidroxietilo se encuentran en los carbonos 2, 3 y 6 de las moléculas de glucosa. La abundancia de estas sustituciones y la extensión de los polímeros varían mucho

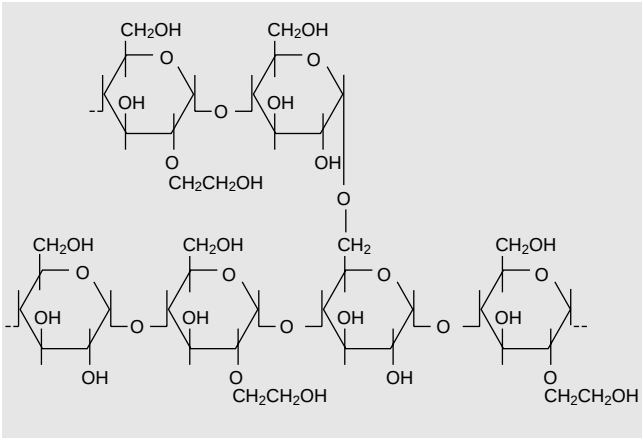


Fig. 48-1. Fórmula del hidroxietilalmidón (fracción). Los grupos hidroxietilo (CH_2CH_2OH) pueden ir unidos a cualquier grupo hidroxilo libre.

según el proceso de síntesis, lo que origina grandes modificaciones en el peso molecular (los valores medios son de 200.000 y de 450.000). El grado de sustitución de los coloides usados clínicamente varía entre el 70 % para el hidroxietilalmidón 450/0,7 y el 50 % para el hidroxietilalmidón 200/0,5.

3.2. Acciones farmacológicas

Una solución al 6 % tiene aproximadamente la misma capacidad osmótica que la albúmina al 5 % a concentraciones fisiológicas. El pH es de 5,5 (intervalo entre 4,5 y 7) y la osmolaridad de 310 mOsm/l. Después de una infusión IV se produce una expansión del volumen plasmático, ligeramente por encima del volumen inyectado.

3.3. Características farmacocinéticas

El hidroxietilalmidón sale de la circulación por dos mecanismos: la excreción renal y la redistribución. La excreción renal consta de dos fases; la primera ocurre casi inmediatamente después de la administración porque los polímeros con un peso molecular inferior a 59 kD son eliminados rápidamente por filtración glomerular; la segunda fase se prolonga durante más tiempo, mientras el producto es metabolizado. La existencia de grupos hidroxietilo en la amilopectina retrasa la degradación metabólica, pero la amilasa termina por hidrolizar el compuesto. Cuando la hidrólisis reduce el peso molecular del producto por debajo de los 72 kD, comienzan a eliminarse por el riñón. En la redistribución, el hidroxietilamidón es captado por los tejidos.

Pasadas 24 horas, el 38 % permanece todavía en el espacio intravascular, el 39 % se ha eliminado por la orina y el 23 % es secuestrado en los tejidos. El 64 % de una dosis tarda 8 días en eliminarse y el 90 % tarda 40 días, pero la duración real de la expansión de volumen es de unas 24 horas, valor similar al de la albúmina.

3.4. Reacciones adversas

Puede producir escalofríos, náuseas, vómitos, reacciones febriles, prurito y urticaria; las reacciones anafilácticas son raras (al parecer, inferiores al 1 %). Las dosis excesivas reducen el hematócrito, diluyen las proteínas plasmáticas e interfieren en la función plaquetaria, pudiendo alterar la actividad hemostática.

Por su lenta eliminación puede provocar hipervolemia, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o con insuficiencia renal.

Puede afectar los procesos de coagulación, a diferencia de la albúmina, quizá por formar complejos con algunos de los factores (factor VIII y fibrinógeno) y acelerar la conversión de fibrinógeno en fibrina con formación de coágulos poco útiles. Deberá tenerse en cuenta en pacientes con coagulopatías o que sufran intervenciones quirúrgicas con especial riesgo hemorrágico.

En personas con muerte cerebral, que son potenciales donantes de órganos, se ha utilizado el hidroxietilalmidón como expansor del volumen plasmático para contrarrestar la acción de la diabetes insípida, la pérdida del tono simpático y la vasoplejía. Se ha descrito que el producto puede provocar lesiones renales del tipo de la nefrosis osmótica, con el consiguiente riesgo sobre la función renal, una vez que el riñón ha sido trasplantado.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea como expansor en cuadros de hipovolemia y shock de diversas causas, siendo su eficacia comparable a la del dextrano 70. La dosis más frecuente es de 500-1.000 ml al día, sin exceder los 1.500 ml/día, pero si la hipovolemia es grave, se llega a los 3-4 l. En el shock hemorrágico agudo, la dosis es de 20 ml/kg/h; en el shock séptico o del quemado, la velocidad de infusión es más lenta.

4. Gelatinas

Existen diversas modificaciones: el **hemacel** tiene un peso molecular de 35.000, su presión coloidosmótica es de 350-390 mm H_2O; la gelatina líquida modificada **(plasmagel** y **fisiogel)** presenta una presión coloidosmótica de 28,5 mm Hg. Su capacidad expansora, pues, es pequeña y en ese sentido entrañan menos riesgo de provocar sobrecarga circulatoria.

Se eliminan por el riñón con rapidez y sus semividas oscilan entre 1,1 y 16,2 horas en personas normales. En caso de insuficiencia renal, la semivida aumenta. Carecen de efecto antitrombótico, por lo que no presentan riesgo de hemorragias; afectan la agregabilidad de los hematíes y elevan la velocidad de sedimentación.

II. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Definición y objetivos

Cuando el paciente es incapaz de alimentarse de forma normal por sí mismo, llega un momento en que es obligatorio que el personal sanitario o los familiares le administren los nutrientes necesarios con el fin de prevenir, disminuir o corregir la desnutrición. Esta técnica se denomina nutrición artificial y comprende diversas posibilidades:

a) Administración de suplementos dietéticos por vía oral que garanticen y completen una correcta nutrición de los pacientes que mantienen cierto grado de ingestión de alimentos.

b) Administración de glucosa por vía IV (150 g/día son suficientes para frenar el catabolismo) en pacientes bien nutridos que van a estar sometidos a un ayuno no superior a una semana.

c) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una sonda colocada en el tracto gastrointestinal en pacientes con capacidad para digerir y absorber los preparados: *nutrición enteral*.

d) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una vía venosa: *nutrición parenteral*.

Cuando se habla de nutrición artificial, generalmente se refiere a la nutrición enteral o parenteral total. Sólo se deben emplear en enfermedades no terminales y cuando los beneficios que se esperen sean superiores a los riesgos que derivan de la utilización de la técnica.

El objetivo de la nutrición artificial es suministrar al paciente los nutrientes necesarios. El tipo y cantidad de nutrientes dependerán, en primer lugar, de la situación nutricional previa del enfermo ya que las necesidades serán mayores en el paciente previamente desnutrido; en segundo lugar, de la enfermedad de base puesto que las necesidades de todos los nutrientes serán altas en un paciente en situación hipercatabólica o relativamente bajas en nutrientes energéticos en pacientes obesos; y por último, de la duración previsible del período durante el cual el paciente será incapaz de alimentarse normalmente. En general, es mejor prevenir la desnutrición que tratarla, de ahí que, si se prevé la necesidad de nutrición artificial, ha de usarse lo más precozmente posible. En algunas enfermedades, la nutrición artificial total puede mantener un estado nutricional correcto del enfermo indefinidamente, mientras que en situaciones hipercatabólicas, como sepsis, politraumatismo, etc., sólo aminora el deterioro del estado nutricional. Se está estudiando si representa alguna ventaja asociar la hormona de crecimiento, por sus efectos anabolizantes, a la nutrición artificial en las situaciones de hipercatabolismo.

La desnutrición es un problema frecuente en los enfermos hospitalarios (hasta el 50 % en algunos estudios) que debe evitarse ya que aumenta el riesgo de infecciones, retrasa la cicatrización de las heridas y la consolidación de las fracturas, favorece la dehiscencia de las suturas y las úlceras de decúbito y, por la atrofia muscular, facilita las caídas y las neumonías de aspiración y dificulta la retirada del enfermo del respirador.

2. Necesidades de nutrientes

Es preciso garantizar que el enfermo reciba los mismos nutrientes que integran una dieta normal, con las modificaciones lógicas que sean pertinentes a su estado. Para ello es necesario hacer una valoración del estado nutricional, de las exigencias basales de nutrientes del enfermo y del grado de estrés metabólico al que se encuentra sometido.

La valoración del estado nutricional se lleva a cabo mediante: *a)* la historia clínica y dietética (porcentaje de pérdida de peso, tipo de alimentación habitual, etc.); *b)* la exploración física (talla, peso, índice de masa corporal, pliegues cutáneos de grasa y perímetro muscular mediobraquial); *c)* los parámetros bioquímicos (índice de creatinina urinaria/talla, niveles plasmáticos de albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína fijadora de retinol y somatomedina C); *d)* los parámetros inmunológicos (recuento total de linfocitos y pruebas de sensibilidad cutánea), y *e)* las determinaciones instrumentales (bioimpedancia eléctrica, densitometría, etc.). Mediante la cuantificación de algunos de estos datos se pueden establecer distintos índices, como son la valoración global subjetiva del estado nutricional de Jeejeebhoy, el índice pronóstico nutricional de Mullen o el índice de riesgo nutricional de Buzby, que permiten clasificar a los pacientes en bien nutridos, moderadamente desnutridos o gravemente desnutridos. Las necesidades basales por vía oral de la mayoría de los nutrientes para personas sanas han sido definidas por el Food and Nutrition Board de Estados Unidos (raciones dietéticas recomendadas) (tabla 48-2). Según el estrés metabólico, las necesidades de los distintos nutrientes pueden llegar a duplicarse.

2.1. Necesidades de agua

Las necesidades habituales son de 30-35 ml/kg de peso/día o 1 ml/kcal administrada en los adultos o 120 ml/kg de peso en los lactantes, pero estas cifras deberán modificarse teniendo en cuenta el equilibrio de líquidos del enfermo (hipovolemia previa, pérdidas por sudoración, fístulas, etc.) y la enfermedad de base (insuficiencia cardíaca, ascitis, etc.). En estos casos deben considerarse también las pérdidas de electrólitos.

2.2. Necesidades basales de energía

Dependen de la edad, el sexo, el peso y la talla. Se pueden calcular aproximadamente mediante las fórmulas de

Harris y Benedict (tabla 48-3) o medir mediante calorimetría indirecta donde se disponga del aparato. Otra fórmula fácil para estimar el gasto energético basal es considerar 25 kcal/kg/día. El gasto energético real se evalúa multiplicando los requerimientos basales por un factor estimado empíricamente que oscila entre 1,2 (cirugía programada) y 2 (grandes quemados), mientras que en los politraumatizados o sépticos este factor oscila alrededor de cifras intermedias.

2.3. Necesidades basales de proteínas

Oscilan entre 0,8 y 1 g de proteínas de alto valor biológico por kilo y día. En situaciones de estrés pueden elevarse a 1,5-2,5 g de proteínas/kg/día. El nitrógeno de la dieta, que es otra forma de expresar el contenido proteico de la dieta, se calcula dividiendo los gramos de proteínas entre 6,25. Para que las proteínas se utilicen exclusivamente con fines anabólicos, es necesaria la administración simultánea de calorías que provengan de otras fuentes energéticas, como los carbohidratos o las grasas.

El aprovechamiento óptimo de las proteínas se obtiene cuando la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno se sitúa entre 120 y 150. En general, cuanto más desnutrido esté el enfermo previamente mejor es el aprovechamiento de las proteínas. En un paciente estable puede evaluarse cómo evoluciona la situación mediante la medición del equilibrio nitrogenado (proteínas ingeridas menos proteínas perdidas) y la respuesta de las proteínas plasmáticas antes referidas.

2.4. Necesidades de carbohidratos y lípidos

La glucosa es el principal combustible celular. Se debe administrar una dosis mínima de 100 g/día para evitar el catabolismo proteico. Los carbohidratos en general representan el 50-60 % de la energía no proteica (aproximadamente, 3-4 g/kg/día), mientras que los lípidos representan el resto (1,2-2 g/kg/día). Los lípidos deben cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales (1-2 % de las calorías deben ser en forma de ácidos linoleico y linolénico).

2.5. Necesidades de nutrientes no energéticos

Deben suministrarse en cantidades adecuadas para el mantenimiento de las necesidades diarias y para reponer las pérdidas previas o las que se vayan produciendo. Un punto clave que debe tenerse en cuenta en la nutrición artificial es que la deficiencia de cualquier nutriente esencial produce un equilibrio negativo de nitrógeno o de otros nutrientes; por ejemplo, la deficiencia de cinc causa un equilibrio nitrogenado negativo, aunque se suministren proteínas y otros nutrientes energéticos en cantidades adecuadas.

Para vigilar si se están cumpliendo las exigencias nutricionales es esencial que, en todos los pacientes sometidos a nutrición artificial, se valore el estado de nutrición, la determinación diaria del peso y del equilibrio de líquidos, así como determinaciones seriadas de parámetros hematológicos, de coagulación, de función renal y hepática, de glucosa y electrólitos (sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y cloro).

B. NUTRICIÓN ENTERAL

Cuando es necesario suministrar la nutrición artificial a un paciente, debe considerarse en primer lugar la nutrición enteral ya que es una técnica más fácil de aplicar, más fisiológica, más barata y con menos complicaciones que la nutrición parenteral. Los alimentos y la nutrición enteral tienen un efecto trófico positivo sobre la mucosa intestinal porque estimulan la función del tubo digestivo y evitan la translocación bacteriana y también tienen efectos beneficiosos sobre la función pancreática y hepatobiliar.

1. Indicaciones y contraindicaciones

La nutrición enteral está indicada en pacientes que no quieren, no pueden o no deben comer alimentos en las cantidades adecuadas, pero conservan una función gastrointestinal suficiente (al menos, 100 cm de yeyuno o 150 cm de íleon sanos, con válvula ileocecal competente) para permitir la digestión y absorción de una serie de preparados que se administran al tubo digestivo mediante sondas. En algunos casos, la nutrición enteral es necesaria aunque el enfermo pueda comer, porque la dieta oral es insuficiente para cubrir las necesidades de nutrientes (p. ej., en estados hipercatabólicos). En la tabla 48-4 se exponen las indicaciones y contraindicaciones de esta nutrición.

2. Soluciones para nutrición enteral

La composición de las diferentes soluciones varía enormemente, como se aprecia en la tabla 48-5.

2.1. Preparados a base de alimentos naturales triturados

Pueden elaborarse en casa del enfermo, en el hospital o ser de producción industrial. Estos preparados se hacen a base de leche, carne, frutas y otros productos vegetales, por lo que su contenido en nutrientes puede ser variable y no se conoce con exactitud. Requieren un funcionamiento bueno del aparato digestivo, al no estar predigeridos los alimentos. Si son de elaboración artesanal se corre el riesgo de contaminación bacteriana. Su elevada viscosidad requiere la utilización de sondas de calibre grueso para evitar su obstrucción.

Los productos comerciales elaborados ofrecen ventajas sobre las dietas a base de alimentos triturados, ya que

Tabla 48-2. Raciones dietéticas recomendadas[a]

Categoría	Edad (años) o condición	Peso (kg)[b]	Altura (cm)[b]	Proteínas (g)	Vitaminas liposolubles			
					Vitamina A (μg ER)[c]	Vitamina D (μg)[d]	Vitamina E (mg α-ET)[e]	Vitamina K (μg)
Lactantes	0,0-0,5	6	60	13	375	7,5	3	5
	0,5-1,0	9	71	14	375	10	4	10
Niños	1-3	13	90	16	400	10	6	15
	4-6	20	112	24	500	10	7	20
	7-10	28	132	28	700	10	7	30
Varones	11-14	45	157	45	1.000	10	10	45
	15-18	66	176	59	1.000	10	10	65
	19-24	72	177	58	1.000	10	10	70
	25-50	79	176	63	1.000	5	10	80
	51 o más	77	173	63	1.000	5	10	80
Mujeres	11-14	46	157	46	800	10	8	45
	15-18	55	163	44	800	10	8	55
	19-24	58	164	46	800	10	8	60
	25-50	63	163	50	800	5	8	65
	51 o más	65	160	50	800	5	8	65
Embarazo				60	800	10	10	65
Lactancia	1.er semestre			65	1.300	10	12	65
	2.º semestre			62	1.200	10	11	65

Categoría	Edad (años) o condición	Peso (kg)[b]	Altura (cm)[b]	Vitaminas hidrosolubles						
				Vitamina C (mg)	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg EN)[f]	Vitamina B_6 (mg)	Folato (μg)	Vitamina B_{12} (μg)
Lactantes	0,0-0,5	6	60	30	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3
	0,5-1,0	9	71	35	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5
Niños	1-3	13	90	40	0,7	0,8	9	1,0	50	0,7
	4-6	20	112	45	0,9	1,1	12	1,1	75	1,0
	7-10	28	132	45	1,0	1,2	13	1,4	100	1,4
Varones	11-14	45	157	50	1,3	1,5	17	1,7	150	2,0
	15-18	66	176	60	1,5	1,8	20	2,0	200	2,0
	19-24	72	177	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0
	25-50	79	176	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0
	51 o más	77	173	60	1,2	1,4	15	2,0	200	2,0
Mujeres	11-14	46	157	50	1,1	1,3	15	1,4	150	2,0
	15-18	55	163	60	1,1	1,3	15	1,5	180	2,0
	19-24	58	164	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0
	25-50	63	163	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0
	51 o más	65	160	60	1,0	1,2	13	1,6	180	2,0
Embarazo				70	1,5	1,6	17	2,2	400	2,2
Lactancia	1.er semestre			95	1,6	1,8	20	2,1	280	2,6
	2.º semestre			90	1,6	1,7	20	2,1	260	2,6

Tabla 48-2. *(Continuación.)*

Categoría	Edad (años) o condición	Peso (kg)[b]	Altura (cm)[b]	Minerales						
				Calcio (mg)	Fósforo (mg)	Magnesio (mg)	Hierro (mg)	Cinc (mg)	Yodo (μg)	Selenio (μg)
Lactantes	0,0-0,5	6	60	400	300	40	6	5	40	10
	0,5-1,0	9	71	600	500	60	10	5	50	15
Niños	1-3	13	90	800	800	80	10	10	70	20
	4-6	20	112	800	800	120	10	10	90	20
	7-10	28	132	800	800	170	10	10	120	30
Varones	11-14	45	157	1.200	1.200	270	12	15	150	40
	15-18	66	176	1.200	1.200	400	12	15	150	50
	19-24	72	177	1.200	1.200	350	10	15	150	70
	25-50	79	176	800	800	350	10	15	150	70
	51 o más	77	173	800	800	350	10	15	150	70
Mujeres	11-14	46	157	1.200	1.200	280	15	12	150	45
	15-18	55	163	1.200	1.200	300	15	12	150	50
	19-24	58	164	1.200	1.200	280	15	12	150	55
	25-50	63	163	800	800	280	15	12	150	55
	51 o más	65	160	800	800	280	10	12	150	55
Embarazo				1.200	1.200	320	30	15	175	65
Lactancia	1.er semestre			1.200	1.200	355	15	19	200	75
	2.º semestre			1.200	1.200	340	15	16	200	75

[a] Las raciones, expresadas como ingestas diarias medias a lo largo del tiempo, están destinadas a cubrir las variaciones individuales entre la mayoría de las personas normales, que viven en Estados Unidos en condiciones de estrés ambiental habitual. Las dietas han de basarse en diversos alimentos habituales, con el fin de proporcionar otros nutrientes para los que los requerimientos humanos están peor definidos.

[b] Los pesos y alturas de los adultos de referencia son medianas reales para la población de Estados Unidos con la edad indicada. El uso de estas cifras no implica que las relaciones entre altura y peso sean ideales.

[c] Equivalentes retinol. 1 equivalente retinol = 1 μg de retinol o 6 μg de β-caroteno.

[d] Como colecalciferol. 10 μg de colecalciferol = 400 UI de vitamina D.

[e] Equivalentes α-tocoferol. 1 mg de D-α tocoferol = 1 α-ET.

[f] 1 EN (equivalente niacina) es igual a 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano dietético.

se garantiza su composición al estar enriquecidas en nutrientes no energéticos, lo que hace que sean nutricionalmente completas, así como su osmolaridad con lo que mejora su tolerancia. Además, proporcionan mayor seguridad bacteriológica y son más fáciles de preparar y almacenar.

2.2. *Fórmulas poliméricas*

Contienen los macronutrientes en forma de proteína intacta (10-30 % de las calorías totales), triglicéridos (30-40 % de las calorías totales) y carbohidratos complejos (40-60 % de las calorías). El contenido en lactosa es bajo o nulo y carecen de gluten.

a) En las *fórmulas poliméricas normoproteicas* o estándar la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno es superior a 120 (generalmente, alrededor de 150), de manera que la contribución calórica de las proteínas representa el 11-18 % de la energía total del preparado. La osmolaridad suele ser inferior a 300-350 mOsm/l.

Las fuentes proteicas más frecuentes son la caseína, la lactoalbúmina, el suero lácteo, la clara de huevo y, en algún caso, la proteína aislada de la soja. Se trata, por lo tanto, de proteínas de alto valor biológico que aportan todos los aminoácidos esenciales. Los carbohidratos suelen ser derivados del almidón y los lípidos son triglicéridos de cadena larga, aunque en algunos preparados existen triglicéridos de cadena media (aceites vegetales). El resto de los nutrientes están presentes en cantidad suficiente para garantizar las raciones dietéticas recomendadas diarias.

La sobrecarga osmolar de cualquier solución para el riñón depende básicamente de las proteínas que contenga (1 g de proteína = 5,7 mOsm) y de los electrólitos (1 mEq = 1 mOsm). Los carbohidratos y las grasas no contribuyen, ya que se metabolizan sin producir derivados que se excreten por la orina. De todas maneras, este aspecto está modulado dependiendo de si el enfermo está en fase anabólica o catabólica. La sobrecarga osmolar debe tenerse en cuenta al calcular las necesidades de agua.

Las soluciones para nutrición enteral se presentan en forma líquida, son de sabor agradable, por lo que pueden administrarse por vía oral y su densidad calórica es de 1 kcal/ml, de manera que se administran en volúmenes de 1.500-2.500 ml/día. Se utilizan con más frecuencia y garantizan un aporte equilibrado de nutrientes.

b) Las *fórmulas poliméricas normoproteicas concentradas* o *energéticas* son iguales a las anteriores, pero diluidas en un volumen de agua menor; tienen una densidad calórica de 1,25-2 kcal/ml y su osmolaridad se eleva de forma importante. Pueden provocar problemas de tolerancia que se evitan enlenteciendo el ritmo de la perfusión. Se utilizan en situaciones en las que, existiendo mala tolerancia a volúmenes grandes de líquido, se precisan requerimientos altos de energía.

Tabla 48-3. Cálculo de los requerimientos basal y real de energía

Fórmulas de Harris y Benedict

Gasto energético basal (GEB) en kcal/día:
Hombres = 66,47 + (13,75 × P) + (5 × A) – (6,76 × E)
Mujeres = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) – (4,67 × E)
P: peso en kilos; A: altura en centímetros, y E: edad en años

Gasto energético real (GER) = GEB × factor de corrección

Factores de corrección
Fiebre: 1 + 0,13 por grados centígrados de exceso
Cirugía programada: 1-1,2
Peritonitis: 1,2-1,5
Traumatismo de partes blandas: 1,14-1,37
Politraumatismo: 1,2-1,35
Sepsis: 1,4-1,8
Traumatismo craneoencefálico sin esteroides: 1,2
Quemaduras: 0-20 %: 1-1,5
20-40 %: 1,5-1,85
más del 40 %: 2

Si en un enfermo se asocian varias situaciones, el GEB se multiplica solamente por el factor de corrección de la más alta.

Tabla 48-4. Indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral

Indicaciones
Anorexia grave y persistente: enfermedades psiquiátricas, enfermedades graves, sida, drogas, etc.
Disfagia grave por obstrucción o disfunción de la orofaringe o el esófago
Náuseas o vómitos debidos a anomalías gástricas
Obstrucción parcial del estómago o del intestino
Fístulas del intestino delgado distal o del colon
Malabsorción secundaria a disminución de la capacidad absortiva del tracto gastrointestinal (intestino acortado, enfermedad inflamatoria intestinal o enteritis tras radiación)
Delirio o trastorno grave de la conciencia
Aspiración recidivante
Aumento de las necesidades nutricionales que no pueden alcanzarse mediante alimentación oral (pacientes con grandes quemaduras, politraumatismo, sepsis, etc.)

Contraindicaciones
Hemorragia digestiva aguda
Pancreatitis aguda grave (fase inicial)
Obstrucción intestinal completa
Íleo paralítico
Obstrucción seudointestinal grave
Malabsorción extrema
Peritonitis difusa

Tabla 48-5. Soluciones para nutrición enteral

Alimentos naturales triturados
En casa o en el hospital
Preparados comerciales
Fórmulas poliméricas
Normoproteicas
Normoproteicas concentradas
Normoproteicas enriquecidas en fibra
Hiperproteicas
Fórmulas hidrolizadas
Oligoméricas (normo o hiperproteicas)
Monoméricas (dietas elementales)
Mezclas de oligoméricas y monoméricas
Fórmulas especiales
Para defectos enzimáticos hereditarios (p. ej., fenilcetonuria)
Enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada
Para insuficiencia renal
Enriquecidas en grasas
Con efectos inmunomoduladores
Módulos nutricionales

c) Las *fórmulas normoproteicas con fibra* contienen fibra dietética añadida (5-20 g/l). Se utilizan para prevenir el estreñimiento que es frecuente en estos pacientes y también son útiles en la diarrea colónica. La fibra soluble es atacada por las bacterias del colon, produciéndose ácidos grasos de cadena corta y otras sustancias que poseen un efecto trófico beneficioso sobre el epitelio del colon. Este tipo de fibra además enlentece la absorción de los carbohidratos.

d) Las *fórmulas poliméricas hiperproteicas* tienen una relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno entre 75 y 120, de manera que las proteínas representan entre el 18 y el 30 % del aporte energético total. Están indicadas en pacientes con un catabolismo exagerado o cuando hay malnutrición proteica grave. Se suelen presentar en forma de polvo, que puede diluirse hasta alcanzar la concentración deseada. La osmolaridad suele superar los 300 mOsm/l.

2.3. Fórmulas hidrolizadas

Pueden ser oligoméricas o monoméricas. Las oligoméricas se caracterizan porque las proteínas han sido hidrolizadas hasta obtener oligopéptidos de 2-6 aminoácidos y pueden ser normo o hiperproteicas. Las fórmulas monoméricas o dietas elementales se caracterizan porque la hidrólisis se ha continuado hasta obtener aminoácidos libres; también existen fórmulas que contienen una mezcla de oligopéptidos y aminoácidos.

Las fórmulas hidrolizadas requieren menos digestión que los alimentos triturados o las fórmulas poliméricas. La absorción neta de las fórmulas oligoméricas de 2-3 aminoácidos suele ser mejor que la de las monoméricas y además tienen menos osmolaridad; la osmolaridad de las fórmulas oligoméricas oscila entre 320 y 570 mOsm/l, mientras que la de las monoméricas varía entre 440 y 700 mOsm/l, dependiendo del contenido. Los carbohidratos presentes suelen ser almidón parcialmente hidrolizado (oligosacáridos). Las grasas suelen ser una mezcla de ácidos grasos de cadena larga y media de origen vegetal. La mayoría de las calorías se encuentran en los carbohidratos (80 %), mientras que las grasas representan sólo el 1-5 % (pobres en grasas), pero el contenido en grasa es necesario para garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. La densidad calórica varía de 1 a 1,5 kcal/ml.

Estas fórmulas carecen de lactosa y de fibra. Están más indicadas, en teoría, en enfermos con trastornos graves de la digestión (pancreatitis aguda, intestino corto, etc.), pero no hay estudios que demuestren su superioridad sobre las fórmulas poliméricas.

2.4. Fórmulas especiales de nutrición enteral

Están diseñadas para pacientes con defectos enzimáticos específicos hereditarios, como es el caso de las fórmulas sin fenilalanina y enriquecidas en tirosina para fenilcetonúricos o para enfermos con situaciones clínicas crónicas específicas, aunque su utilidad definitiva no está probada. Las fórmulas enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada (constituidas por el 40-50 % de leucina, isoleucina y valina, y una concentración baja de aminoácidos aromáticos, como triptófano, tirosina y fenilalanina) son, asimismo, ricas en carbohidratos y pobres en electrólitos. Se diseñaron para ser usadas en la encefalopatía hepática y en las situaciones de gran estrés metabólico, como la sepsis o el politraumatismo. En la encefalopatía hepática, no han demostrado claro beneficio pese a que en teoría reducen los niveles de falsos neurotransmisores derivados de los aminoácidos aromáticos. En las situaciones de estrés metabólico, al parecer mejoran el equilibrio nitrogenado, pero sin demostrar beneficios en términos de morbilidad o mortalidad. En este caso, los aminoácidos de cadena ramificada serían utilizados de forma preferente por el tejido muscular.

Existen fórmulas para enfermos en insuficiencia renal que tienen un contenido elevado de carbohidratos, pobre de proteínas (los productos nitrogenados son fundamentalmente aminoácidos esenciales y histidina) y con pequeñas cantidades de grasa y electrólitos, de manera que se intenta mejorar el perfil de aminoácidos en sangre, sin generar una sobrecarga de electrólitos o productos nitrogenados que produzcan urea. Es necesario suplementar aparte vitaminas, minerales y oligoelementos. Su ventaja sobre las fórmulas habituales no está probada.

Para los enfermos con insuficiencia respiratoria existen fórmulas enriquecidas en grasas (50-55 % del total de calorías) y bajas en carbohidratos, que originan menor consumo de O_2 y menor producción de CO_2, lo que sobrecarga menos el aparato respiratorio. Finalmente se están probando fórmulas enriquecidas en diversas sustancias que pueden mejorar la respuesta inflamatoria (ácidos grasos poliinsaturados ω-3, nucleótidos, arginina, etc.) o la función intestinal (glutamina).

2.5. Módulos nutricionales

Están constituidos por nutrientes aislados, en las diversas formas químicas (proteína entera, péptidos, aminoácidos, etc.), diseñados para permitir un tratamiento nutricional individualizado, dependiendo de las necesidades específicas de cada paciente. Así, hay módulos proteicos, hidrocarbonados, lipídicos, minerales, vitamínicos, espesantes, etc. Pueden asociarse a otros preparados enterales, pero deben considerarse las posibles incompatibilidades (p. ej., si se añade fosfato, puede precipitar con el calcio y obstruir la sonda o reducirse la absorción).

3. Vías y técnicas de administración de la nutrición enteral

Las soluciones para uso enteral se suelen administrar mediante sondas porque el enfermo no puede o no debe tragar, o porque el sabor o el volumen de las soluciones dificulta su administración directa por vía oral. Las sondas actuales son plegables, de pequeño calibre y se mantienen blandas en contacto con los jugos digestivos, lo que evita lesiones por decúbito; suelen ser de poliuretano o silicona.

La vía de administración depende de la duración previsible de la nutrición artificial, del estado del tracto gastrointestinal y del riesgo de broncoaspiración. Si la duración se prevé inferior a un mes, se prefiere una sonda nasogástrica o nasoentérica, mientras que si la duración va a ser mayor o si existe una obstrucción alta es preferible colocar la sonda mediante una gastrostomía o enterostomía bajo control radiológico o endoscópico, o mediante abordaje quirúrgico abierto. La colocación del extremo distal de la sonda en el estómago es la más frecuente, pero si hay riesgo de broncoaspiración es preferible colocarla a nivel pospilórico. En las pancreatitis o fístulas digestivas proximales se debe colocar el extremo de la sonda en el yeyuno.

La nutrición enteral a través de la sonda puede realizarse en bolos, de forma intermitente o de forma continua. La administración en forma de bolos cada vez se usa menos, ya que es la que provoca más complicaciones. La administración de forma intermitente (4-6 dosis de 350-500 ml infundidas en un período de 30-60 min) es la más parecida al patrón normal de alimentación, pero exige una función gástrica adecuada y suele reservarse para pacientes ambulatorios. La administración continua durante las 12 horas de noche suele usarse también en pacientes ambulatorios, ya que les permite realizar sus actividades normales durante el día. La administración continua durante 24 horas se utiliza en pacientes ingresados y al inicio de la nutrición enteral, ya que es la forma mejor tolerada, aunque es la que más limita los movimientos al enfermo. Para la administración continua puede utilizarse un sistema de gravedad o bombas de perfusión programables. Al iniciar la administración de la nutrición enteral, el flujo debe ir aumentándose progresivamente. Se puede empezar con 500 ml en las primeras 12 horas y comprobar la capacidad de vaciamiento gástrico antes de aumentar el ritmo de perfusión.

4. Complicaciones

La complicación más grave es la aspiración. Ocurre más frecuentemente en pacientes con trastornos en el vaciamiento gástrico, cuando la punta de la sonda está colocada demasiado alta o cuando el paciente recibe la alimentación en posición supina; en estos casos, la sonda debe colocarse en el yeyuno. La contaminación bacteriana de las soluciones enterales puede ocurrir fácilmente, pero no suele provocar problemas clínicos. También pueden producirse náuseas, vómitos y molestias abdominales inespecíficas, que pueden mejorar si se reduce la velocidad de infusión.

Si se han de administrar fármacos junto con las fórmulas enterales, habrá de valorarse cuidadosamente cuáles pueden ocasionar interacciones indeseables. En algunos pacientes aparece diarrea, que depende de la

capacidad funcional del intestino, de la velocidad de infusión, del tipo de fórmula y de los fármacos que recibe el paciente (particularmente, antibióticos). Este problema puede mejorarse reduciendo la velocidad de infusión o mediante la utilización de fórmulas isoosmolares o retirando los antibióticos de amplio espectro cuando es posible. Algunos pacientes, por el contrario, presentan estreñimiento; no se ha demostrado que las fórmulas enriquecidas en fibra alivien este problema. Las lesiones por decúbito debido a sondas gruesas no se suelen ver en la actualidad ya que se dispone de sondas de calibre fino y material inerte. La obstrucción de la sonda se evita lavándola de forma periódica.

C. NUTRICIÓN PARENTERAL

Consiste en la administración de los nutrientes por vía parenteral con el fin de mantener una situación nutricional adecuada en los pacientes que no pueden o no deben alimentarse por vía digestiva.

1. Indicaciones de la nutrición parenteral

En general está indicada para mejorar una desnutrición previa o para evitar el riesgo de desnutrición cuando se considera que la utilización de los sueros habituales (salino y glucosado) con suplementos minerales ha de ser insuficiente. En la tabla 48-6 se exponen las indicaciones de este tipo de nutrición.

Tabla 48-6. Indicaciones de la nutrición parenteral

Pacientes con incapacidad de absorber nutrientes (tracto gastrointestinal no funcional):
a) Resección masiva del intestino delgado (más del 70 %)
b) Enfermedades graves del intestino delgado (colagenosis con atrofia intestinal, esprue, isquemia intestinal inoperable, enterocolitis necrosante, enteritis posradiación grave, etc.)
c) Diarrea grave
d) Vómitos persistentes intratables
Pacientes con quimioterapia o radioterapia, con incapacidad para utilizar nutrición enteral
Pancreatitis grave que no mejora en 5 días
Desnutrición grave con incapacidad para usar la nutrición enteral
Situación hipercatabólica (quemaduras graves, politraumatismo, sepsis, etc.) con o sin desnutrición en los que no se pueda utilizar la nutrición enteral en un plazo de 5 días
Pacientes sin hipercatabolismo en los que no se puede usar la nutrición enteral en un plazo de 7 días
Fístulas intestinales en las que no se pueda colocar una sonda entérica más allá de la fístula
Enfermedad inflamatoria intestinal en la que es necesario reposo intestinal
Obstrucción intestinal mecánica total
Íleo postoperatorio prolongado

2. Soluciones para nutrición parenteral

2.1. Preparados para infusión en una vena periférica

Cuando las soluciones para uso parenteral tienen un pH neutro y no superan los límites máximos de osmolaridad recomendables (800 mOsm/l), se utiliza la infusión por una vía venosa periférica; si superan esta osmolaridad, es obligatorio recurrir a una vía central de alto flujo, que permita una rápida dilución de las soluciones de elevada osmolaridad. Existen preparados comerciales que contienen una mezcla de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y otros nutrientes no energéticos que son capaces de proporcionar hasta 10 g de nitrógeno proteico (62,5 g de proteínas) y 2.000 kcal/día a través de una vía periférica, aunque en estos casos los lípidos son el 75 % de la energía suministrada. Otros preparados son hipocalóricos, por lo que es necesario infundir grandes volúmenes, lo cual puede ser problemático para algunos enfermos (ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca o anuria). La nutrición parenteral periférica puede utilizarse como suplemento a la alimentación oral o a la nutrición enteral. Su uso suele estar limitado a poco más de una semana debido a la aparición de flebitis.

2.2. Preparados para infusión a través de una vía central

a) Soluciones nitrogenadas. En forma de nutrición parenteral central, las soluciones nitrogenadas aportan una mezcla de distintos aminoácidos puros cristalizados cuya composición es variable (modelo de Rose, modelo plasmático, modelo huevo-patata, etc.) y pueden contener además electrólitos. Todas las fórmulas para adultos contienen los aminoácidos esenciales (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), mientras que las de los niños contienen además histidina y arginina, esenciales en esta edad. Los aminoácidos esenciales representan aproximadamente el 50 % de los aminoácidos totales y debe evitarse el déficit de alguno de ellos ya que impediría el anabolismo proteico aunque exista exceso de todos los demás. La mayoría de los preparados contienen glicina, alanina y prolina como fuentes de nitrógeno no esencial. Algunos fabricantes añaden serina, tirosina, ácido glutámico y ácido aspártico en cantidades variables, y algunos también incluyen taurina o carnitina en cantidades pequeñas. Hay fórmulas modificadas para pacientes con insuficiencia hepática, renal, estrés metabólico, etc., de modo similar a lo expuesto en los preparados para nutrición enteral. Su osmolaridad es muy variable.

Conviene recordar que los aminoácidos en nutrición parenteral se administran a través de una vía sistémica, no a través de la porta como ocurre en condiciones fisiológicas, lo que produce modificaciones en el metabolismo de los aminoácidos, especialmente de los que contienen

azufre. Debido a ello, la metionina tiende a metabolizarse más mediante aminación, por lo que alguno de sus derivados se produce en pequeñas cantidades. Estos hechos quizás explican los bajos niveles de taurina, carnitina y glutatión circulante en los pacientes con nutrición parenteral. Sin embargo, todavía está por demostrar que el enriquecimiento en estas sustancias o en S-adenosilmetionina sea realmente útil.

Las fórmulas habituales de aminoácidos libres no contienen glutamina debido a su mala solubilidad e inestabilidad; aunque este aminoácido no es esencial, se ha sugerido que podría mejorar las situaciones hipercatabólicas, ya que desempeña un papel central en el metabolismo del enterocito, del hepatocito y del músculo. Existen algunos estudios en los que se infunde alanilglutamina o glicilglutamina en este tipo de enfermos, pero se necesita más información para valorar su ventaja potencial.

b) Soluciones lipídicas. Aportan energía y ácidos grasos esenciales. Están compuestas por una emulsión de aceite de soja, cártamo, girasol o coco, en la que diversos fosfolípidos o lecitina de yema de huevo actúan como agentes emulsificantes y el glicerol como agente isotonificante. Los triglicéridos pueden ser de cadena larga, media o una mezcla de ambos. Los de cadena media se metabolizan más rápidamente que los de cadena larga. Durante su circulación en la sangre se recubren de lipoproteínas y se metabolizan como las lipoproteínas normales a través de la lipoproteín-lipasa endotelial que es activada por la apolipoproteína C adherida a estas partículas. Son productos de alto valor calórico ya que una solución de lípidos al 20 % equivale a una solución de glucosa al 59 % y de baja osmolaridad (menos de 300 mOsm/l). Si se perfunden más de 4 g de lípidos/kg/día (que corresponden aproximadamente a 35 kcal/kg/día), se satura la lipoproteín-lipasa.

c) Soluciones de carbohidratos. Contienen glucosa, fructosa o polialcoholes, como el xilitol o el sorbitol, o mezclas de ellos. Su osmolaridad puede llegar a ser muy alta. El hígado oxida la glucosa, con lo que consume O_2 y produce CO_2, pero tiene una capacidad oxidativa limitada (no más de 7 mg/kg/min en los enfermos con estrés metabólico mínimo), de modo que si se infunde en más cantidad, se transforma en triglicéridos que, en parte, permanecen en el propio hígado, produciendo esteatosis hepática. La metabolización de la glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo es dependiente de la insulina, cuya sensibilidad está disminuida en las situaciones de estrés metabólico, lo que facilita la aparición de hiperglucemia. La fructosa se convierte en glucosa en el hígado y entonces requiere insulina para ser metabolizada. Cuando se administra en cantidades superiores a 2,5 mg/kg/min produce acumulación de fructosa-1-fosfato en el hígado, de manera que baja el ATP intrahepático y aparece hiperlactacidemia, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia, por lo que debe restringirse su uso. El sorbitol se transforma en fructosa.

d) Fórmula estándar de nutrición parenteral. Contiene una solución de aminoácidos al 3,5 % (35 g de proteína/l) y glucosa al 25 % (250 g/l), de la que si se administran 2 l/día representa 1 g de proteína/kg de peso y 1.700 kcal (24 kcal no proteicas/g de proteína) a una persona de 70 kg de peso. Al añadir 500 ml/día de una solución lipídica al 10 % se aumentan las kilocalorías no proteicas a 2.250 (32 kcal no proteicas/g de proteína). Los preparados de alta densidad calórica contienen aminoácidos al 5 % y glucosa al 35 %.

Existen preparados comerciales que contienen mezclas de carbohidratos, lípidos y aminoácidos (mezcla triple), cuya estabilidad está garantizada. Finalmente se dispone de preparados comerciales que aportan los diversos tipos de electrólitos, vitaminas y oligoelementos en cantidades variables. Las vitaminas K y B_{12} suelen administrarse aparte, por vía IM. Las necesidades de algunas vitaminas administradas por vía parenteral pueden ser mayores que por vía oral, ya que al no pasar inicialmente por el hígado se pierden más por la orina. También se pueden perder a través del tubo digestivo las que están sometidas a la circulación enterohepática (cobalamina, folato y vitaminas liposolubles) y se pueden degradar más por la exposición al oxígeno y a la luz (retinol).

3. Vías y técnicas de administración

La vía central más frecuentemente utilizada es la vena subclavia, porque en esta zona se puede preparar mejor la asepsia, la vena tiene un flujo importante y es una zona fácil para fijar el catéter. La punta del catéter se sitúa en la vena cava superior. También puede utilizarse una yugular interna y se aconseja menos la vena femoral. Como venas periféricas se pueden usar la cefálica o la basílica. Existen finalmente catéteres especiales para el acceso prolongado al sistema venoso (tipo Hickman o Broviac), o reservorios subcutáneos. Las soluciones se administran a un ritmo constante mediante bombas de perfusión. Cuando el paciente mejore, se debe pasar paulatinamente a la vía oral o enteral, antes de suspender la nutrición parenteral, ya que, si ésta se ha mantenido durante mucho tiempo, el epitelio intestinal estará atrofiado y necesitará cierto tiempo para normalizar su función.

4. Complicaciones

La nutrición parenteral puede provocar diversas complicaciones. Unas están relacionadas con la inserción o el mantenimiento del catéter, como son el neumotórax, la lesión del plexo nervioso o de la arteria subclavia, la obstrucción del catéter, la trombosis, la sepsis, etc.; otras son reacciones anafilactoides, al iniciar la infusión de soluciones lipídicas; por último, pueden producir complicaciones metabólicas. Entre estas últimas está la hiperglucemia que se evita mediante administración de insulina o reducción del ritmo de infusión de la glucosa; la hipoglucemia que aparece cuando se interrumpe de forma

brusca la infusión de una solución rica en glucosa; los trastornos electrolíticos, debiendo vigilarse, sobre todo, el déficit de K y P en las fases anabólicas, ya que se trata de iones intracelulares; la hiperlipemia si se inyectan lípidos a excesiva velocidad; los trastornos de las pruebas de función hepática, de etiopatogenia oscura y el hígado graso cuando se infunden carbohidratos en exceso de los requerimientos calóricos; el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria cuando la fuente calórica es sobre todo glucosa; la acidosis metabólica que se solía ver cuando el aporte nitrogenado era a base de hidrolizados de proteínas o si las soluciones de aminoácidos no contienen soluciones electrolíticas con poder tampón; la pérdida de masa ósea, y la formación de barro biliar que puede evolucionar hacia la litiasis. Para evitar todos estos problemas es necesario realizar una monitorización periódica de todos estos parámetros.

III. REHIDRATACIÓN ORAL

El éxito de la rehidratación oral se basa en el principio de que en la mayoría de las diarreas de causa infecciosa, tanto bacteriana *(Vibrio cholerae, Salmonella* spp, *Escherichia coli, Shigella* spp o *Campylobacter),* como protozoaria *(Entamoeba histolytica)* o vírica (rotavirus), el sistema de cotransporte de glucosa y sodio situado en la membrana apical de la mucosa del intestino delgado se encuentra completa o parcialmente indemne y funcionante, a pesar de la enorme secreción provocada por las toxinas de los distintos gérmenes. Este sistema de transporte acoplado arrastra también consigo aminoácidos y, por supuesto, agua, que sigue el gradiente osmótico generado por el transporte transcelular de nutrientes y electrólitos (v. cap. 44).

Hay dudas sobre si es posible que exista una fórmula general de rehidratación oral válida para todo el mundo. En la tabla 48-7 se expone la fórmula avalada por la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, en países con mayor índice de desarrollo y menos problemas nutricionales existen numerosas modificaciones que tienden a reducir la concentración de Na^+ (35-60 mmol/l), aumentar la de glucosa (hasta 200-300 mmol/l), hay que incorporar lactato o bicarbonato, de acuerdo con la especificidad de la alteración metabólica que se desee corregir. En ocasiones se emplea sacarosa en lugar de glucosa, lo que permite la elaboración casera del preparado; puede utilizarse también polvo de arroz como fuente de almidón (80-90 %) y proteína (10 %).

Tabla 48-7. Fórmula de la OMS de rehidratación oral

	mmol/l		g/l
Sodio	90	Cloruro sódico	3,5
Potasio	20	Citrato trisódico	2,9
Cloro	80	Cloruro potásico	1,5
Bicarbonato[a]	—		
Citrato	10		
Glucosa	111	Glucosa anhidra	20,0

[a] Existente en otras fórmulas de rehidratación.

Pero, además de emplear la rehidratación oral en las diarreas de origen infeccioso, está cobrando interés la utilización oral de soluciones de glucosa y electrólitos diseñadas específicamente para su rápida absorción en el intestino delgado en pacientes traumatizados o incluso poscirugía abdominal (colecistectomía, gastrectomía o colectomía). Esto tiene la ventaja de reducir la infusión parenteral. Lo mismo se está intentando en la rehidratación del anciano, los quemados y en las unidades de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Nutr* 1993; 17(supl): 1SA-52SA.

Bank S, Farthing MJG. Advances in oral rehydration. *Drugs* 1988; 36 (supl 4): 1-108.

Cittanova ML, Leblanc I, Legendre Ch, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethyl starch in brain —dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620-1622.

French Speaking Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement. Perioperative artificial nutrition in elective adult surgery. *Clin Nutr* 1996; 15: 223-229.

Food and Nutrition Board of the National Research Council. *Raciones dietéticas recomendadas* (1.ª edición española). Barcelona: Ediciones Consulta, 1991.

Heymsfiled SB, Tighe A, Wang Z-M. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1994.

Infante Miranda F. Necesidades energéticas, proteicas, minerales y de micronutrientes. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 701-707.

Jeejeebhoy KN. Clinical and functional assessments. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 8.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1994.

Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 123-135.

Korttila K, Groehn P, Gordin A, Sundberg S, Salo H. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-282.

Mishler JM. Synthetic plasma expanders: their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984; 13: 75-92.

Saavedra Vallejo MP, Martín Peña G, Rodríguez García A, Arrieta Blanco FJ. Una guía rápida para la administración de nutrición enteral y parenteral. *Rev Clin Esp* 1994; 194(monográfico 3): 788-795.

Sack DA. Use of oral rehydration therapy in acutte watery diarrhoea. *Drugs* 1991; 41: 566-573.

Shike M. Enteral feeding. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 8.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1994.

Shils ME. Parenteral nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1994.

Vázquez Martínez C, Santos-Ruiz M. *Vademécum de nutrición artificial*. 4.ª ed. Madrid: Nutricia, 1996.

Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg* 1996; 84: 206-212.

49

Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas

J. A. Amado y *J. Flórez*

I. CONSIDERACIONES GENERALES

La adenohipófisis humana segrega seis hormonas que regulan la función de órganos muy diversos; dos gonadotropinas, la **gonadotropina estimulante del folículo** (FSH) y la **hormona luteinizante** (LH); la **somatotropina** u hormona del crecimiento (GH); la estimulante del tiroides o **tirotropina** (TSH); la adrenocorticotropa o **corticotropina** (ACTH), y la **prolactina** (PRL). Estas seis hormonas son sintetizadas y liberadas en cinco tipos de células independientes: las células gonadotrofas para las dos gonadotropinas, y las células somatotrofas, tirotrofas, corticotrofas y lactotrofas para las correspondientes hormonas. Además, las células corticotrofas pueden sintetizar, a partir de la misma molécula precursora proopiomelanocortina o POMC (v. caps. 24, IV, B, 5 y 25, I, 2), dos **melanotropinas** (MSH) y dos **lipotropinas** (LPH) cuya función en la especie humana aún no está aclarada (tabla 49-1).

Desde un punto de vista estructural, todas estas hormonas son de carácter proteico, siendo inicialmente sintetizadas como preprohormonas. Se suelen agrupar del siguiente modo:

a) Glucoproteínas: son las gonadotropinas y la tirotropina. Están compuestas por dos cadenas independientes de aminoácidos, la α y la β, cuya síntesis depende de genes también independientes. Existe una extraordinaria similitud en la secuencia de aminoácidos de todas las cadenas α, pero la especificidad biológica reside en la cadena β, si bien en ésta se aprecia un notable grado de homología. El contenido de glúcidos es variable en cantidad y composición para cada hormona. A este grupo se puede asociar también por su naturaleza la **gonadotropina coriónica humana** (hCG) segregada por la placenta.

b) Proteínas de una cadena y elevado peso molecular: son la hormona del crecimiento, la prolactina, y

Tabla 49-1. Hormonas hipofisarias y sus correspondientes hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona hipofisaria	Naturaleza y número de aminoácidos	Hormona hipotalámica reguladora	Número de aminoácidos
Gonadotropinas		Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (LHRH)	10
— Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína ($\alpha = 89$, $\beta = 117$)		
— Hormona luteinizante (LH, ICSH)	Glucoproteína ($\alpha = 89$, $\beta = 121$)		
— Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Glucoproteína ($\alpha = 92$, $\beta = 145$)		
Tirotropina (TSH)	Glucoproteína ($\alpha = 89$, $\beta = 112$)	Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	3
Hormona del crecimiento o somatotropina (GH)	Proteína (191)	Hormona liberadora de GH (somatocrinina) (GHRH)	44
		Hormona inhibidora de GH (somatostatina) (GH-RIH)	14
Prolactina	Proteína (198)	Factor liberador de prolactina (PRF) Factor inhibidor de prolactina (PIF)	
Hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH)	Polipéptido (39)	Hormona liberadora de la ACTH (corticoliberina) (CRH, CRF)	41
Melanotropinas (MSH)	Polipéptido		
Lipotropinas (LPH)	Polipéptido		

puede asociarse la hormona lactogénica placentaria. También en este caso existe una gran homología en la secuencia de aminoácidos de la somatotropina y la prolactina, por lo que se piensa que sus correspondientes genes evolucionaron de un gen común. No contienen glúcidos.

c) Hormonas polipeptídicas derivadas de la POMC: son la corticotropina, las melanotropinas y las β-lipotropinas. En comparación con las hormonas de los otros grupos, poseen un número pequeño de aminoácidos.

Como indica su nombre, la función primordial de muchas de estas hormonas es regular el crecimiento y la función de ciertos órganos que, a su vez, segregan otras hormonas; tal es el caso de las gonadotropinas, que contribuyen a regular la secreción de hormonas gonadales, de la ACTH, que regula la secreción de los corticosteroides, y de la tirotropina, que estimula la secreción de tiroxina. En todos estos casos, las hormonas segregadas en las glándulas diana tienen la capacidad de controlar la secreción de su correspondiente hormona adenohipofisaria, mediante un sistema de retroalimentación.

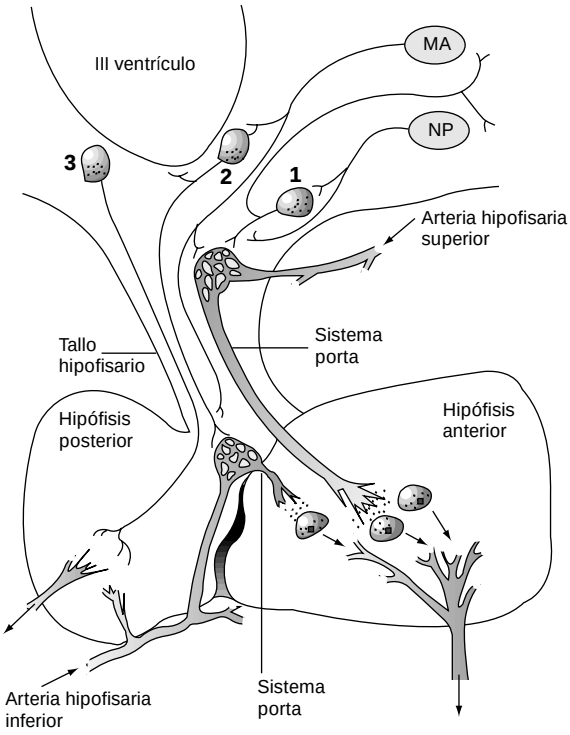


Fig. 49-1. Control neuroendocrino de la secreción hipofisaria. Las neuronas hipotalámicas 1 y 2 segregan sus hormonas hipofisoliberadoras en la eminencia media, en estrecha relación con los sistemas porta que las vehiculan hacia las células secretoras de la adenohipófisis. Algunas de estas neuronas (p. ej., la 1) proyectan también hacia otras áreas nerviosas. Las neuronas 1 y 2 reciben influencias reguladoras de otros núcleos encefálicos, de carácter monoamínico (MA) o neuropeptídico (NP), mediante contactos axosomáticos o axoaxónicos. Alguna neurona monoaminérgica puede liberar su transmisor (p. ej., dopamina) directamente en el sistema porta. La neurona 3 está en el nervio supraóptico y paraventricular, y proyecta directamente a la neurohipófisis. (Modificado de Reichlin, 1992; con autorización.)

Pero, además, la síntesis y la liberación de todas las hormonas adenohipofisarias se encuentran sometidas al control ejercido por elementos hormonales procedentes del hipotálamo: las hormonas hipotalámicas señaladas en la tabla 49-1; se denominan factores cuando su naturaleza todavía no ha sido identificada. En su mayoría, estas hormonas son péptidos de bajo peso molecular, sintetizadas en neuronas localizadas en varios grupos hipotalámicos que emiten su neurosecreción a través de prolongaciones que proyectan a la eminencia media, donde vierten el contenido al sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario (fig. 49-1). Pero, como se ha explicado en el capítulo 24, IV, A, las neuronas sintetizantes de estos péptidos no sólo proyectan a la eminencia media sino a otras muchas estructuras del encéfalo, el tronco cerebral y la médula espinal; tampoco todos los grupos neuronales que sintetizan estos neuropéptidos han de proyectar a la eminencia media, sino sólo algunos. Por ello, este producto de secreción adquiere un papel intermedio entre la hormona y la molécula neurorreguladora, cuya función en el SNC ha de ir aclarándose.

En los casos en que la secreción de hormona adenohipofisaria se encuentra autorregulada por la hormona de su glándula diana, la autorregulación se debe, al menos en parte, a la influencia de esa hormona periférica sobre las células hipotalámicas. Pero, además, las neuronas hipotalámicas productoras de esta neurosecreción están sometidas a un complejo conjunto de influencias neurales y humorales que, a través de varios sistemas de neurotransmisión, controlan su actividad. Así se comprende cómo las cambiantes situaciones de una persona (cambios fisiológicos y patológicos, estados afectivos diversos, estrés, etc.), y las variaciones ambientales que la rodean con sus diversos ritmos, modulan la secreción hipotálamo-hipofisaria en una forma específica para cada especie y, dentro de ella, para cada individuo.

Por considerarlo más didáctico y funcionalmente más correcto, en lugar de agrupar primero la descripción de hormonas hipofisarias y, luego, las hipotalámicas, se presentarán agrupadas cada hormona adenohipofisaria con su correspondiente hormona u hormonas hipotalámicas.

El interés farmacológico de todo este conjunto de hormonas es evidente. En primer lugar, sirven para sustituir a la hormona endógena cuando ésta resulta deficitaria; en segundo lugar, es creciente la síntesis de análogos que imitan la acción de la hormona o que ejercen acciones inesperadas, pero no menos útiles; en tercer lugar, es posible producir fármacos antagonistas que resultan eficaces para contrarrestar una acción exagerada; por último, existen fármacos que interfieren en el control regulador hipotálamo-hipofisario y que pueden, por lo tanto, incrementar o disminuir la secreción de la hormona adenohipofisaria.

II. SECRECIÓN CON INFLUENCIA GONADAL

A. GONADOTROPINAS: FSH, LH Y HCG

1. Origen y características químicas

Como ya se ha indicado, la **FSH** y la **LH** son segregadas en las mismas células gonadotrofas de la hipófisis. La FSH posee las cadenas α y β de 89 y 117 aminoácidos, respectivamente, con el 16 % de componente glucídico; la LH posee las cadenas α y β de 89 y 121 aminoácidos, respectivamente, con un componente glucídico del 18 %. Actualmente se dispone de FSH humana pura. Se incluye también en este grupo la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), segregada en la placenta, cuya estructura y función son muy parecidas a las de la LH; está formada por cadenas α y β de 92 a 145 aminoácidos, respectivamente, con un resto de glúcidos que representa el 31 % de la molécula. La gonadotropina coriónica se obtiene de orina de mujer embarazada.

Además, desde un punto de vista farmacológico, se debe considerar la **gonadotropina menopáusica humana (hMG),** que es una mezcla de FSH y LH catabolizadas parcialmente, extraída de la orina de mujer que ha pasado por la menopausia, cuyo contenido en unidades de FSH y LH debe ser previamente estandarizado (menotropinas).

2. Funciones fisiológicas y mecanismos de acción

2.1. En la mujer

Durante la infancia y la prepubertad, el nivel plasmático de FSH y LH es bajo y relativamente constante. En la pubertad, los niveles aumentan notablemente y se establecen las variaciones características a lo largo del mes, como se indica en la figura 49-2. La FSH controla el crecimiento y desarrollo de los folículos del ovario durante la primera parte del ciclo (fase folicular). Estimula también la secreción de estrógenos y de inhibina en el ovario, aunque requiere para ello el concurso de pequeñas cantidades de LH. El nivel plasmático de FSH está aumentado durante la fase folicular, aunque desciende algo en el transcurso de dicha fase, probablemente como consecuencia del aumento en la secreción de estrógenos, pero poco antes de la ovulación se inicia un pico de FSH, junto con el gran pico de LH, que ejerce una influencia decisiva para que se desarrollen los procesos ováricos que culminan en la ovulación. Durante la segunda parte del ciclo (fase lútea), la secreción de FSH y su nivel plasmático alcanzan el mínimo valor.

La LH, que se halla en concentraciones mínimas durante la fase folicular, empieza a ser segregada en gran cantidad un par de días antes de la ovulación. La LH ejerce un papel fundamental en la ovulación, en la secreción de progesterona por parte del folículo y, posteriormente, del cuerpo lúteo, y en el mantenimiento del cuerpo lúteo hasta que la secreción de estrógenos y progesterona decae y aparece la menstruación. Si hay embarazo, la gonadotropina coriónica, cuya secreción se inicia en los sincitiotrofoblastos de la placenta fetal a los 7 días de la ovulación, se encarga de mantener la función del cuerpo lúteo, su secreción de estrógenos y progesterona, y de evitar una nueva ovulación.

La secreción de gonadotropina coriónica alcanza su máximo a las 6 semanas de la ovulación, después dis-

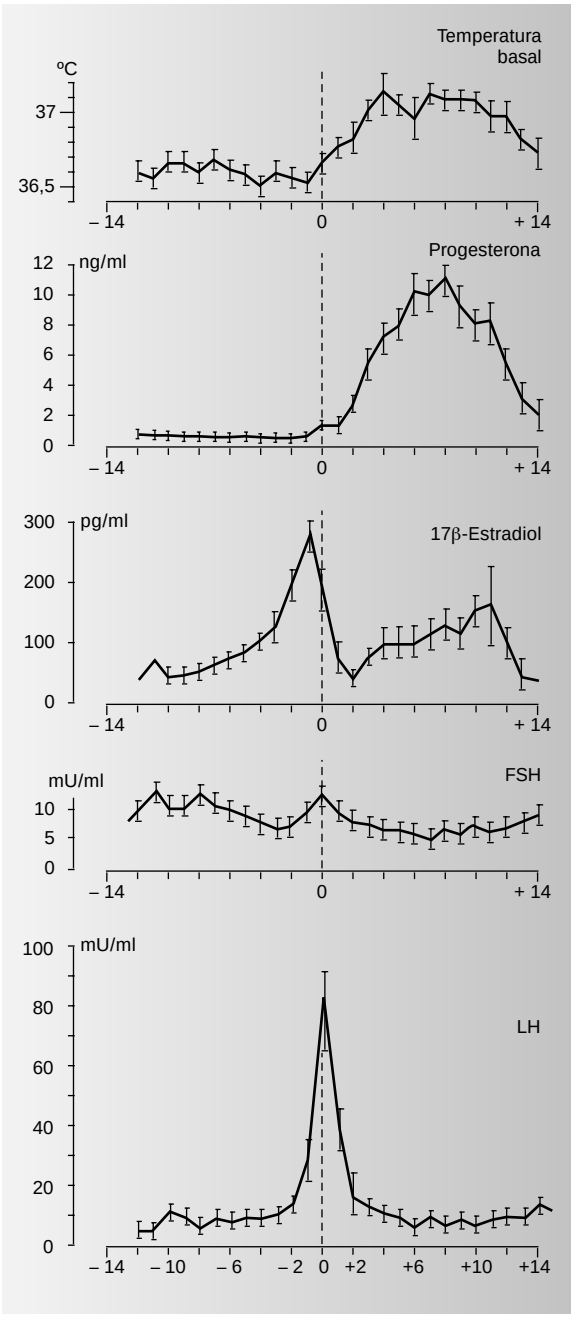


Fig. 49-2. Variaciones hormonales y de la temperatura a lo largo del ciclo femenino.

minuye y se estabiliza; entonces, la placenta segrega suficiente estrógeno y progesterona, no siendo ya necesaria la secreción lútea.

2.2. En el varón

En la pubertad aumenta la secreción de gonadotropinas. La FSH mantiene la actividad de los conductos seminíferos y la gametogénesis para producir espermatozoides. La LH estimula las células intersticiales de Leydig y su secreción de testosterona, la cual, a su vez, se comporta como un factor trófico de los propios túbulos seminíferos, de ahí que, directa o indirectamente, la LH influye sobre ambas funciones del testículo: la secreción de testosterona y la producción de espermatozoides.

2.3. Mecanismo de acción

Tanto la FSH como la LH actúan sobre sus respectivos receptores específicos localizados en los órganos diana. La estimulación de los receptores está asociada a la activación de la adenililciclasa y la producción de AMPc. El AMPc estimula, entre otras acciones, la luteogénesis y la esteroidogénesis mediante la conversión de colesterol en pregnenolona (v. cap. 50) y las siguientes reacciones hasta que se forman las hormonas sexuales específicas de la célula estimulada.

3. Control de la secreción de FSH y LH

El hecho de que la FSH y la LH sean segregadas en cantidades distintas y con una secuencia diferente, a pesar de que son producidas en una misma célula y de que su liberación está regulada por la misma hormona hipotalámica GnRH, resulta particularmente intrigante y conlleva la existencia de varios mecanismos complementarios de regulación.

Las gonadotropinas son liberadas en la hipófisis de forma pulsátil, no continua; de hecho, cada pulso de LH hipofisaria es el resultado de un pulso de GnRH hipotalámica. El sistema de secreción pulsátil de GnRH es esencial para el mantenimiento de la secreción de gonadotropinas, hasta el punto de que la infusión continua y constante de GnRH provoca la desensibilización en el sistema hipofisario de liberación de gonadotropinas. La frecuencia de los pulsos de secreción de GnRH y la cantidad segregada en cada pulso son factores condicionantes de la liberación de cada gonadotropina; así, por ejemplo, una frecuencia baja puede favorecer más la secreción de FSH que la de LH. De hecho, los esteroides gonadales que ejercen una notable influencia sobre la secreción de gonadotropinas, lo hacen en parte modificando la frecuencia de pulsos de la GnRH.

Pero la influencia de los esteroides gonadales sobre la secreción de gonadotropinas es muy compleja, ya que depende de varios factores: *a)* es ejercida directamente sobre las células hipofisarias e, indirectamente, a través de las neuronas hipotalámicas; *b)* la influencia no es lineal, es decir, el resultado puede ser de signo distinto según la concentración de esteroide, y *c)* la actuación simultánea del estrógeno y el gestágeno puede provocar una acción sinérgica o antagónica.

Puesto que la ovariectomía aumenta la frecuencia de pulsos de LH, cabría deducir que el estradiol inhibe la frecuencia de secreción de GnRH, pero esto no es siempre así. En la fase tardía del período folicular del ciclo (preovulatorio) hay un aumento progresivo en la secreción de estradiol y, al mismo tiempo, aumenta la frecuencia de pulsos de LH. El estradiol, por una parte, inhibe la secreción de FSH (*feed-back* negativo), mientras que, por la otra, ejerce un efecto bifásico sobre la secreción de LH: en las primeras horas inhibe la liberación de LH, pero después no sólo puede facilitar la producción de GnRH sino que además sensibiliza a las células hipofisarias frente a la acción de GnRH, haciendo que produzcan más LH (*feed-back* positivo); esto es lo que ocurre, por ejemplo, en el período inmediatamente anterior a la ovulación. Concentraciones suprafisiológicas de estrógenos modifican el patrón de respuesta, como se verá en el capítulo siguiente.

La progesterona y los andrógenos, en cambio, inhiben la frecuencia de pulsos de LH, lo cual se ve muy claramente en la fase lútea del ciclo, pero también la progesterona puede aumentar la respuesta gonadotrópica a la GnRH, si bien es indispensable que haya habido una exposición previa de las células al estradiol. Así, ambos esteroides llegan a actuar en forma sinérgica para producir FSH y LH a mitad del ciclo.

La inhibina es una glucoproteína producida por las células de Sertoli del testículo y por las células de la granulosa del ovario, que inhibe selectivamente la secreción de FSH. Está constituida por una subunidad α y dos posibles subunidades β (A y B). La molécula α-βA se denomina inhibina A y la molécula α-βB, inhibina B. Ambas moléculas circulan en sangre e inhiben la secreción de FSH. La molécula βA-βA se denomina activina A y la βA-βB activina AB. Las activinas, que se han aislado en el líquido folicular ovárico, producen el efecto contrario de la inhibina, es decir, activan la síntesis y secreción de FSH, pero no se ha comprobado que circulen en sangre. Las activinas actúan como factores paracrinos en el ovario y en la hipófisis anterior, donde ejercen un efecto estimulante sobre los gonadotropos. Las tres subunidades de la inhibina son codificadas en genes separados y son miembros de una extensa familia de factores de crecimiento que incluye el factor de crecimiento transformante β y el factor inhibidor de los conductos mullerianos.

4. Características farmacocinéticas

Las gonadotropinas no se absorben por vía oral. Administradas por vía parenteral muestran una semivida de 30 min para la LH, 60 min para la FSH y 8 horas para la hCG; la mayor duración de la hCG al parecer se debe a su riqueza en ácidos siálicos, que la hacen más resistente a la degradación metabólica. La FSH y la LH se eliminan muy poco por la orina, a diferencia de la hCG, que es recogida y aislada de la orina de mujer embarazada.

5. Reacciones adversas

En la clínica humana se emplean la hCG, que posee función preferente LH, la hMG, que presenta una ligera mayor actividad FSH que LH y la FSH humana pura; por ello, sus reacciones adversas, debidas casi siempre a un exceso de actividad, serán diferentes. En el caso de la hMG, la hiperestimulación ovárica puede ocasionar agrandamiento excesivo del ovario en el 20 % de las pacientes, que por lo general se resuelve espontáneamente. En el 1-4 % de las pacientes aparece el síndrome de hiperestimulación, con agrandamiento ovárico, ascitis, hidrotórax, hipovolemia y, a veces, shock. Puede producirse un hemoperitoneo por rotura de un quiste ovárico, fiebre y tromboembolia arterial. La frecuencia de embarazo múltiple es del 20 %. En el caso de la hCG, puede aparecer cefalea, depresión, edema, seudopubertad y ginecomastia.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Infertilidad femenina y masculina: se expone más adelante en este capítulo (v. D).

b) Criptorquidia: si no hay obstrucción mecánica, la hCG estimula el descenso de los testículos al escroto; se emplea a la dosis de 150 UI/kg, 2 veces por semana durante 3-6 semanas. Puede provocar signos de virilización o ginecomastia, debido a la estimulación de la secreción de andrógenos y estrógenos en el testículo.

Si después de completar el ciclo terapéutico no hay descenso testicular, se debe indicar cirugía. La terapia con hCG ocasiona el descenso de ambos testículos que descenderían espontáneamente al llegar la maduración sexual.

B. HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GnRH)

1. Origen y control de la secreción

Es un decapéptido (fig. 49-3) formado en el hipotálamo, en una región que se extiende desde el área preóptica, a través de la supraquiasmática, hasta la eminencia media y el núcleo arqueado. Se encuentra también en otros núcleos encefálicos extrahipotalámicos: hipocampo, corteza cingulada y bulbo olfatorio.

La secreción de GnRH es de carácter pulsátil y está influida principalmente por dos sistemas neuroquímicos: el α-adrenérgico, de carácter estimulador, y el opioide, de carácter inhibidor. Posiblemente, la acción inhibidora de los esteroides ováricos sobre la frecuencia de la secreción pulsátil se apoya en la acción reguladora de los opioides endógenos; tanto la progesterona como el estradiol incrementan la β-endorfina en el sistema porta hipofisario y lo mismo sucede en la fase lútea del ciclo, cuando disminuye la frecuencia pulsátil; la aplicación de naloxona, en cambio, incrementa esta frecuencia.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

La GnRH activa receptores específicos situados tanto en células hipofisarias como en células extrahipofisarias (p. ej., gonadales). El resultado de la activación consiste en la facilitación de la entrada de Ca^{2+} extracelular, la movilización del Ca^{2+} intracelular y la activación de fosfolipasas, particularmente la C (v. cap. 3). La acumulación de Ca^{2+} activa la calmodulina y ésta facilita la liberación de las gonadotropinas. El diacilglicerol formado por la acción de la fosfolipasa C y el propio Ca^{2+} provocan la activación de la proteín-cinasa C, elemento necesario para estimular la síntesis de la cadena β de la LH.

2.1. A nivel hipofisario

Como se ha explicado en A, 3, la secreción pulsátil de GnRH provoca la liberación pulsátil de ambas gonadotropinas, pero conforme la respuesta de FSH es rápida, existe un marcado período de latencia en el caso de la LH, ya que tiene que promover la síntesis previa de LH a partir de su correspondiente ARN. En cambio, la administración continuada de GnRH produce el fenómeno de desensibilización de sus receptores, con supresión de la liberación de gonadotropinas, no porque se haya agotado su depósito sino por un bloqueo en los mecanismos desencadenados tras la ocupación del receptor.

La acción de la GnRH sobre las células gonadotrofas hipofisarias es regulada por la existencia y la actuación de las hormonas gonadales, estrógenos, progesterona, andrógenos e inhibinas ovárica y testicular. El estradiol tiene una acción sensibilizadora, facilitando así la liberación de LH, mientras que las demás hormonas tienden a reducir la acción de la GnRH. La insulina aumenta también la sensibilidad de las células gonadotrofas a la GnRH.

2.2. A nivel gonadal

La GnRH tiene capacidad de actuar directamente sobre las células de la granulosa en el ovario y las células de Leydig en el testículo, porque existen en estos tejidos receptores específicos para dicha hormona. El hecho de que se hayan identificado en las gónadas péptidos del tipo de la GnRH puede explicar la existencia de estos receptores.

En concentraciones fisiológicas es posible que la GnRH no actúe directamente sobre las gónadas, pero a concentraciones elevadas o mediante agonistas potentes inhibe la acción de la FSH sobre la esteroidogénesis de estrógenos (fig. 49-4 A) y la acción de la LH sobre la de testosterona. A nivel ovárico, la FSH tiene también capacidad de estimular la formación de receptores LH y de prolactina, pero la acción mantenida de la GnRH o de sus agonistas bloquea también esta acción.

3. Agonistas y antagonistas de la GnRH

3.1. Agonistas

Estos compuestos se caracterizan por el hecho de que el sexto aminoácido de la hormona natural (glicina) se sustituye por otro aminoácido en forma D (fenilalanina, leucina y triptófano) u otra asociación molecular más compleja y la glicinamida terminal por etilamida u otra asociación molecular. Se producen así compuestos más hidrófobos que la molécula natural, que presentan mayor afinidad por el receptor, mayor resistencia a la degradación enzimática y mayor fijación a las proteínas plasmáticas, lo que aumenta marcadamente su actividad. Se han sintetizado numerosos análogos: **buserelina, deslorelina, goserelina, historelina, leuprorelina, lutrelina, meterelina, nafarelina, triptorelina** o **decapeptilo**, etc. (fig. 49-3).

Estos productos, a dosis muy bajas, muestran la acción estimuladora propia de la GnRH, mientras que a dosis mayores y tras una acción hipersecretora de LH, generan *hiposensibilización* de los receptores GnRH y, por lo

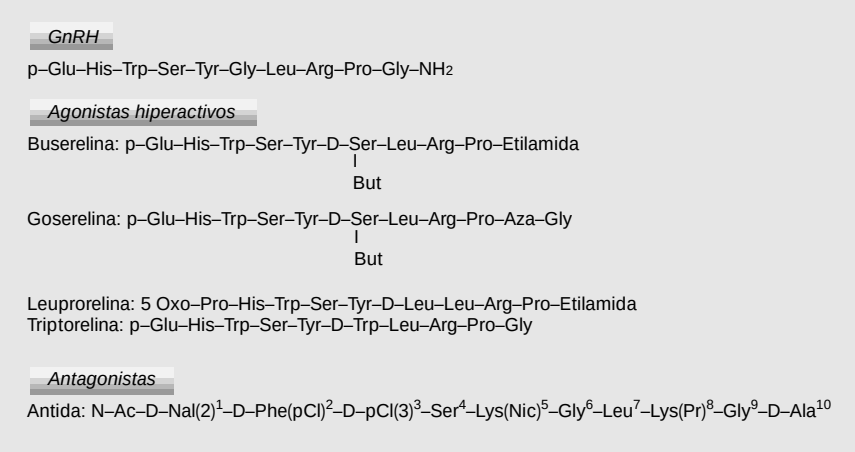


Fig. 49-3. GnRH y análogos agonistas y antagonistas.

tanto, inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario e hiposensibilización de los receptores LH y FSH a nivel gonadal, impidiendo así la expresión de sus acciones en las gónadas. En consecuencia, pueden presentar actividad proconceptiva o anticonceptiva (incluso, tras fertilización e implantación del cigoto) según la dosis. Además, la inhibición de la esteroidogénesis gonadal produce una reducción de la secreción de estrógenos y de andrógenos (fig. 49-4), que es utilizada en el tratamiento de ciertos tumores hormono-dependientes (mama, próstata: v. cap. 62, V) y en otros síndromes que cursen con hipersecreción gonadal.

3.2. Antagonistas

Modificaciones múltiples de la molécula de GnRH, realizadas simultáneamente en varios aminoácidos (p. ej., en posiciones 1, 2, 3, 6 y 10), consiguen producir derivados con propiedades antagonistas (fig. 49-3). Compiten con la hormona natural en la ocupación de receptores en las células gonadotrofas y, de este modo, impiden la producción de LH y FSH en respuesta a la acción de GnRH. También actúan sobre receptores situados en las gónadas, donde se comprueba que antagonizan la acción inhibidora de altas concentraciones de GnRH y sus superagonistas sobre la esteroidogénesis (fig. 49-4).

Su acción última puede ser similar a la de los agonistas de acción potente y prolongada antes descritos, pero se diferencian de ellos en los siguientes aspectos: *a)* la acción inhibidora sobre la liberación de gonadotropinas es inmediata (horas en lugar de días); *b)* no provocan estimulación inicial de la liberación, como puede ocurrir con los agonistas, y *c)* el antagonismo es vencible, por lo que la hipófisis puede continuar respondiendo en caso de necesidad a la administración exógena de GnRH.

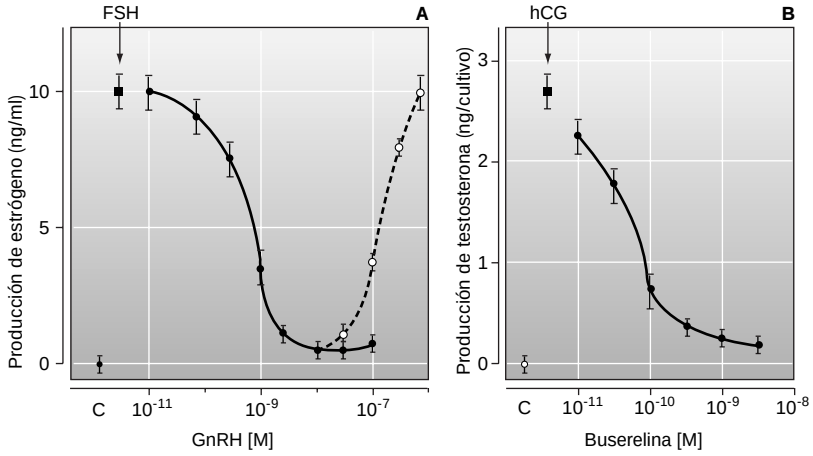


Fig. 49-4. Acción inhibidora directa de la GnRH y sus agonistas sobre la secreción *in vitro* de hormonas gonadales. A) Producción de estrógenos en células de la granulosa de rata en condiciones control (C), tras estimulación con FSH y tras estimulación con FSH seguida de dosis crecientes de GnRH; la aplicación de un antagonista de la GnRH revierte la acción de ésta (curva de línea discontinua). B) Producción de testosterona en un cultivo de células testiculares en condiciones control (C), tras estimulación con hCG, y tras estimulación con hCG seguida de dosis crecientes de buserelina.

El mayor inconveniente de los antagonistas ha sido su fuerte capacidad de liberar histamina con los consiguientes efectos. Sin embargo, la nueva generación de productos, como la **antida** (fig. 49-3), parece que carece de dicha acción y produce antagonismo de duración muy prolongada.

4. Características farmacocinéticas

La GnRH natural tiene una acción corta debido a la rápida degradación que sufre por parte de peptidasas; es también metabolizada en el tubo digestivo, por lo que se administra por vía parenteral. Puesto que se emplea terapéuticamente para sustituir la deficiencia de la hormona endógena, se intenta acompasar su administración al ritmo pulsátil fisiológico mediante el empleo de bombas de infusión que automáticamente inyectan SC o IV la solución prevista.

Los análogos agonistas sufren también degradación en el tubo digestivo, por lo que se administran por vías diversas: SC, IV, nasal e inhalatoria. Existen diversas formas galénicas de liberación retardada para la goserelina, la leuprorelina y la triptorelina que consisten en que el agonista se encuentra unido a microesferas de coglicólido DL-poliáctico; por vía SC o IM, provocan efectos mantenidos durante 4 semanas. La biodisponibilidad de la buserelina por vía nasal es muy baja, mostrando una eficacia del 3-5 % de la obtenida por vía parenteral, pero suficiente para producir los efectos requeridos. La eliminación del plasma suele ser rápida; en parte se fijan a los tejidos y en parte son metabolizadas por peptidasas de diverso tipo. En cualquier caso, la duración de la acción biológica es muy superior a la de la GnRH. La semivida de la goserelina es de 4 horas y aumenta en casos de insuficiencia renal, pero dado que se administra en forma *depot* una vez al mes, el nivel plasmático está determinado fundamentalmente por la velocidad de liberación en el sitio de depósito.

5. Reacciones adversas

La GnRH puede provocar hiperestimulación ovárica, pero ocasiona embarazos múltiples con menor frecuencia que las gonadotropinas.

Los agonistas utilizados con fines supresores de la función gonadal provocan efectos secundarios a la carencia de estrógenos en la mujer o de andrógenos en el varón. Dado que su aplicación más frecuente es en el varón (cáncer de próstata), aparecerán sofocos, pérdida de la libido, impotencia sexual e inhibición de la espermatogénesis; estos efectos son reversibles.

Se han descrito algunos casos de compresión espinal y obstrucción uretral tras administración de goserelina, quizá relacionados con el aumento inicial de testosterona provocado por el agonista y su repercusión sobre la masa del tumor prostático. En pacientes con enfermedad metastásica diseminada pueden producir dolor óseo en los primeros días, de ahí la necesidad de protegerlos con la asociación de un antiandrógeno (v. cap. 50, VIII).

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Normalización de la función gonadal en hipogonadismos de origen hipotalámico. La GnRH, administrada de forma pulsátil mediante bomba automatizada que infunde 5-10 μg cada 90 min por vía IV o SC, normaliza la secreción de gonadotropinas tanto en varones como en mujeres con hipogonadismo por déficit de GnRH. El funcionamiento normal de todo el eje hipofisogonadal durante el tiempo suficiente (al menos 21 días en mujeres y hasta 2 años en varones) permite una gametogénesis normal y, por lo tanto, la corrección temporal (mientras se suministre GnRH) de la infertilidad. En el *síndrome de ovarios poliquísticos,* antes de administrar GnRH se aconseja administrar durante 4-6 semanas buserelina, 0,3 mg/12 horas por vía SC (o su equivalente de otro análogo) con el fin de facilitar la ovulación, ya que disminuye los altos niveles intrafoliculares de andrógenos que interfieren en la foliculogénesis.

b) Descenso de testículos criptorquídicos. Se ha utilizado GnRH, 1-1,2 mg/día durante 4 semanas para activar la producción de LH y provocar el descenso de testículos.

c) De carácter anticonceptivo. Los agonistas de la GnRH tienen un efecto anticonceptivo ya que, administrados de torma continuada, producen un hipogonadismo hipogonadotrópico al bloquear la secreción de gonadotropinas, pero la falta de hormonas sexuales produce sofocos y pérdida de masa ósea, además de regresión de los caracteres sexuales secundarios y disminución de la libido, por lo que no se utilizan con fines anticonceptivos. Tampoco han demostrado hasta ahora su eficacia diversas pautas de agonistas de la GnRH utilizados en días fijos del ciclo para evitar la nidación del huevo.

d) Supresión de la secreción de hormonas sexuales. Los análogos de la GnRH tienen importantes aplicaciones en el tratamiento de enfermedades cuyo desarrollo está estimulado por los esteroides sexuales, como son la *endometriosis,* los *leiomiomas uterinos,* las *hemorragias uterinas funcionales,* el *hirsutismo de origen ovárico,* el *cáncer de mama* en la mujer, el *carcinoma de próstata* en el hombre, los cuadros de actividad inapropiada del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal como la *pubertad precoz verdadera* y el *síndrome de ovarios poliquísticos.*

Cuando la enfermedad motivo del tratamiento es potencialmente letal (neoplasia), se pueden aceptar las consecuencias del tratamiento; no obstante, se está investigando la posibilidad de asociar estrógenos a dosis bajas en enfermedades como la endometriosis o los miomas, ya que se piensa que pequeñas cantidades de estrógenos previenen los sofocos y la pérdida de hueso, pero son insuficientes para facilitar el crecimiento del endometrio ectó-

pico o de los miomas. En otros casos, como el síndrome de ovarios poliquísticos, se aconseja asociar una pauta sustitutiva de estrógenos-progesterona. En casos de intervención quirúrgica por mioma uterino o por hemorragia funcional uterina se recomienda utilizar análogos de GnRH, 3-4 meses antes de la intervención, ya que facilita el terreno al reducir el tamaño del mioma o el grosor del endometrio.

En el tratamiento del cáncer de próstata, la estimulación inicial de la secreción de LH, FSH y testosterona puede producir una exacerbación de la enfermedad, por lo que conviene asociar desde 3 días antes de iniciar el tratamiento y durante las primeras 2-3 semanas un fármaco que inhiba la síntesis de testosterona (ketoconazol) o un antiandrógeno (ciproterona o flutamida). No se aconseja su uso en pacientes con riesgo de obstrucción uretral o de compresión de la médula espinal. La utilización clínica de auténticos antagonistas de la GnRH tendría ventajas en este contexto, ya que no se produciría esta respuesta inicial (v. 3.2). De todas maneras, debe recordarse que los análogos de la GnRH no inhiben la secreción suprarrenal de andrógenos, que es ACTH-dependiente. Las dosis recomendadas son: *a)* buserelina: 0,5 mg inyectados por vía SC cada 8 horas durante una semana, seguida de 1,2 mg/día por vía nasal; *b)* goserelina: 3,6 mg en preparado *depot* una ampolla SC cada 4 semanas; *c)* triptorelina: 3,75 mg en preparado *depot,* una ampolla IM profunda cada 4 semanas, y *d)* leuprorelina: 7,5 mg en preparado *depot,* una ampolla IM cada 4 semanas (de este último compuesto también se dispone de preparado inyectable de 1 mg para administración diaria).

C. PROLACTINA

Aunque la prolactina no es una hormona gonadotropa ni su estructura pertenece al grupo de las glucoproteínas, parece conveniente estudiarla en este lugar porque su papel resulta importante, entre otros, dentro del marco de la terapéutica relacionada con la fertilidad.

1. Origen y características químicas

La prolactina es sintetizada y segregada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, en forma de una proproteína de elevado peso molecular (56.000 D); sin embargo, la hormona activa consta de 198 aminoácidos y tiene un peso molecular de 23.000 D. Su homología con la hormona del crecimiento alcanza el 16 % de aminoácidos en posiciones comparables.

Es segregada de forma pulsátil y con un ritmo circadiano, alcanzando la máxima secreción durante el sueño y la mínima durante la vigilia. Es también segregada por la placenta, encontrándose en el líquido amniótico en altas concentraciones.

2. Regulación de la secreción

Durante la infancia, los niveles plasmáticos de prolactina son muy bajos; en la pubertad aumentan, sobre todo en las mujeres, siendo la concentración en el adulto normal de 1-10 ng/ml. En el embarazo aumenta la prolactina, alcanzando el máximo de unos 200 ng/ml al final del embarazo. Si existe lactancia materna, el nivel se mantiene bajo el estímulo poderoso de la estimulación del pezón y del chupeteo del bebé durante varios meses, hasta que disminuyen paulatinamente.

La secreción de prolactina se encuentra sometida a numerosas influencias positivas y negativas de carácter fisiológico, que posiblemente operan a través de sistemas hipotalámicos; así, el sueño, el estrés, la hipoglucemia y el ejercicio provocan aumento de prolactina mediante mecanismos nerviosos que influyen sobre los factores hipotalámicos que regulan la liberación de prolactina.

El hipotálamo *inhibe* de manera tónica la liberación de prolactina, ya que tanto la lesión de la eminencia media como la sección del tallo hipofisario provocan un incremento en la secreción de la hormona. Los compuestos responsables de esta acción inhibidora pueden ser varios: *a)* un posible polipéptido o *factor inhibidor de prolactina* (PIF), cuya naturaleza no ha sido aún caracterizada; *b)* la *dopamina,* que para muchos autores es el auténtico factor inhibidor, la cual es liberada por las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (v. cap. 24, II, 4) que vierten su neurosecreción en el sistema porta adenohipofisario (fig. 49-1); en las células lactotrofas existen receptores D_2 cuya activación directa (p. ej., en cultivos *in vitro*) provoca inhibición de la secreción, y *c)* otros compuestos como la *acetilcolina,* el *GABA* (aunque su acción es dual) o la *histamina* al actuar sobre receptores H_2.

Otras sustancias hipotalámicas *estimulan* la secreción de prolactina: *a)* un factor polipeptídico no identificado (PRF); *b)* la noradrenalina, la serotonina, la melatonina, la histamina al actuar sobre receptores H_1, el GABA en concentraciones elevadas, y *c)* la TRH que, además de estimular la TSH, favorece la liberación de prolactina, aunque ambos efectos no actúan en paralelo.

Además, numerosos neuropéptidos que se encuentran en la eminencia media, e incluso en el sistema porta, influyen sobre la secreción de prolactina; sin embargo, a veces ofrecen una disociación, facilitando la secreción en un sistema de lactotrofos *in vitro,* e inhibiéndola cuando se administran en el III ventrículo en un punto próximo al hipotálamo. Muestran una acción estimuladora por ambos métodos el VIP, la sustancia P, la colecistocinina, los péptidos opioides, la bombesina y la angiotensina II; en cambio, la neurotensina, la oxitocina y la secretina son estimuladores *in vitro,* pero no *in vivo.*

Existe, además, un mecanismo de autorregulación de bucle corto, merced al cual la prolactina liberada en la adenohipófisis activa las neuronas dopaminérgicas del infundíbulo, las cuales liberan dopamina, que inhibe a las células lactotrofas.

De todos estos factores y mecanismos reguladores destaca la acción dopaminérgica por sus consecuencias farmacológicas y terapéuticas. Cuanto aumente la actividad del sistema o la estimulación de receptores D_2, reducirá la secreción de prolactina; cuanto inhiba la actividad por depleción neuronal o por bloqueo de receptores D_2, incrementará la secreción y provocará hiperprolactinemia. La acción opioide mantenida también puede incrementar la secreción, efecto que se puede sumar a la acción inhibidora sobre la secreción de GnRH, señalada en B, 1.

3. Acciones fisiológicas

La prolactina actúa directamente sobre la célula mamaria; aunque no influye sobre la mamogénesis, es responsable de la iniciación y el mantenimiento de la lactación. Para ello, es preciso que el tejido esté preparado previamente por los estrógenos y gestágenos, los cuales actúan durante el embarazo para estimular el componente secretor, pero son los mismos estrógenos y gestágenos los que inhiben la lactogénesis, de forma que cuando éstos descienden después del parto, se manifiesta plenamente la actividad lactogénica de la prolactina.

Durante la lactancia, el estímulo y el chupeteo del pezón son los mejores estímulos para provocar la secreción de prolactina; la oxitocina en la especie humana es un factor coadyuvante, pero no esencial, para la expulsión de la leche por el pezón.

El exceso de prolactina actúa sobre el hipotálamo, probablemente mediante mecanismos dopaminérgicos y opioides, para inhibir la liberación de GnRH, produciendo así hipogonadismo. Además, se han demostrado receptores prolactínicos tanto en las células de la granulosa del ovario, como en los testículos y en la próstata; *in vitro* se ha comprobado que la prolactina puede inhibir la esteroidogénesis en el folículo ovárico. Todo ello puede contribuir a la disfunción gonadal que se aprecia en los estados hiperprolactinémicos, y explica la acción beneficiosa que ejercen los fármacos dopaminérgicos en algunos estados de infertilidad, al reducir la secreción de prolactina (v. más adelante).

4. Influencias farmacológicas sobre la secreción de prolactina

Como se ha expuesto anteriormente, numerosas sustancias endógenas con potencialidad neurotransmisora alteran en uno u otro sentido la secreción de prolactina. Con independencia de que desempeñen un papel fisiológico —muy evidente en el caso de la dopamina y menos claro en el de otros productos—, los fármacos que activan o bloquean sus respectivos receptores consiguen modificar la secreción, derivándose los correspondientes efectos farmacológicos.

4.1. Agonistas dopaminérgicos

a) Principales compuestos. Todos los agonistas dopaminérgicos (v. cap. 15, IV) reducen la secreción de prolactina; este efecto se debe a la activación directa de los receptores dopaminérgicos D_2 de las células lactotrofas, lo que provoca inhibición de la adenililciclasa y descenso de los niveles intracelulares de AMPc. La actividad de estos fármacos persiste, por lo tanto, en hipófisis separadas del hipotálamo tras sección del tallo.

La mayoría de los fármacos útiles en clínica son derivados ergóticos. Al igual que ocurre con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30), se tiene la mayor experiencia con **bromocriptina,** por ser el primer agonista utilizado, pero actualmente se utilizan también otros agonistas que la aventajan en ciertos aspectos, como **lisurida, cabergolina** y **quinagolida** (tabla 49-2). Su intensa capacidad de inhibir la secreción de prolactina se manifiesta en la rápida prevención de la *secreción de la leche* en mujeres puérperas, en su supresión una vez iniciada, y en la interrupción de la galactorrea patológica en hombres y mujeres con hiperprolactinemia secundaria a *prolactinomas,* o en mujeres con *galactorrea idiopática.*

La bromocriptina se administra habitualmente por vía oral, con una amplitud de dosis que depende de la indicación terapéutica. La tolerancia de la bromocriptina, cuando se administra durante tiempo prolongado, como es el caso de los prolactinomas, no es demasiado buena. Al principio del tratamiento pueden aparecer náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, que pueden mejorar con el tiempo, pero que impiden su uso en el 10-20 % de los casos. Para minimizar estos efectos, se comienza con una dosis baja administrada con la cena. Tras un período de adaptación, la dosis se aumenta gradualmente hasta que se alcanza la eficacia terapéutica deseada. Otros efectos secundarios menos frecuentes son cefalea, fatiga, cólicos abdominales, congestión nasal, estreñimiento y rara vez alucinaciones. Para tratamientos prolongados se dispone también de una preparación inyectable de bromocriptina encapsulada en microesferas de un copolímero poliláctido-glicólido (bromocriptina LAR) que tiene una duración de hasta 2 meses. Esta preparación se administra por vía IM en dosis de 50-250 mg al mes (prolactinomas). Pueden aparecer efectos secundarios durante los 3 primeros días, pero en general se tolera mejor que por vía oral. También ha demostrado buena tolerancia la bromocriptina administrada como comprimidos vaginales, pero la corta duración de su efecto y las dosis relativamente bajas que se pueden administrar limitan su uso. Aunque no se ha demostrado que la bromocriptina tenga efectos desfavorables para el feto o la madre, no se acon-

Tabla 49-2. Agentes dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia

Compuesto	Dosis inicial (mg)	Duración del efecto	Vía de administración
Ergóticos			
Amidas del ácido lisérgico			
Bromocriptina	2,5	8-12 h	Oral
Bromocriptina LAR	50	28-42 días	IM
Aminoergolinas			
Lisurida	0,2	8-12 h	Oral
Tergurida	0,2	8-12 h	Oral
Cabergolina	0,3	4-7 días	Oral
Mesulergina	0,25	8-12 h	Oral
No ergóticos			
Quinagolida	0,075	24 h	Oral

seja su utilización durante el embarazo, salvo si hay evidencia de crecimiento del tumor.

La lisurida es similar a la bromocriptina en cuanto a eficacia y efectos colaterales. La tergurida parece algo mejor tolerada. La cabergolina tiene una semivida muy larga (65 horas) y una marcada persistencia en los receptores, por lo que sus efectos son muy prolongados. A dosis de 0,25-2 mg administrados una o dos veces a la semana normaliza la prolactina con menos efectos colaterales que la bromocriptina. La quinagolida es una octahidrobenzo[g]quinolina sin estructura ergótica ni ergolínica en su molécula, es más específica para los receptores D_2 que la bromocriptina, mantiene su efecto durante 24 horas tras una única dosis oral, es eficaz en el tratamiento de la hiperprolactinemia en dosis de 75 a 300 µg/día y suele tolerarse mejor que la bromocriptina. La pergolida, con un perfil farmacocinético y clínico similar, no ha sido aceptada por la FDA norteamericana para el tratamiento de la hiperprolactinemia ya que se ha comprobado que aumenta la incidencia de neoplasias uterinas en roedores.

b) Utilización con fines hipoprolactinémicos. Las dosis que se emplean para *prevenir* la lactancia puerperal pueden ser 5 mg de bromocriptina/día o 0,6 mg/día de lisurida divididos en dos dosis durante 14 días, pero la pauta más cómoda para la mujer y con menos incidencia de rebote de lactancia en la tercera semana es de 1 mg de cabergolina en dosis única. Si se pretende *suprimir* la lactancia ya establecida, la cabergolina se debe administrar en dosis de 0,25 mg cada 12 horas durante 2 días, ya que produce menos efectos secundarios que la dosis única de 1 mg.

En la hiperprolactinemia, la bromocriptina se usa en dosis muy variadas, de 1,25 a 50 mg/día, por vía oral dividida en dos dosis, aunque también se ha comprobado que puede ser eficaz una única dosis nocturna. Se debe utilizar la dosis más baja que normalice los niveles de prolactina. Las *hiperprolactinemias funcionales* y los *microprolactinomas* responden a las dosis más bajas (no más de 10 mg), mientras que los *macroprolactinomas* suelen necesitar las dosis más altas. De todas maneras, algunos prolactinomas son resistentes al efecto de la bromocriptina, por carecer de receptores D_2. Los agentes dopaminérgicos no sólo normalizan los niveles de prolactina y hacen desaparecer la galactorrea, sino que normalizan el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con lo que las mujeres vuelven a menstruar y a ser fértiles, y en los hombres se restaura la libido, la potencia y la fertilidad. Además se reduce el tamaño del tumor, con lo que mejoran los campos visuales, probablemente debido a una reducción del tamaño de las células lactotrofas y de sus mitosis. En algunos macroprolactinomas, la bromocriptina causa fibrosis perivascular que puede dificultar la extirpación total del tumor. Su acción es reversible, por lo que su eficacia depende de la administración diaria y permanente, aunque en los casos tratados durante años se puede suspender la medicación y vigilar la evolución de la prolactina sérica y del tamaño del tumor. En cuanto a la tolerancia a los diversos agonistas en tratamientos prolongados, véase lo comentado anteriormente.

Hay cuadros patológicos que no cursan con hiperprolactinemia y que, sin embargo, mejoran al reducir los niveles normales de prolactina con agonistas dopaminérgicos. Entre ellos se encuentran algunas *amenorreas* que cursan con ciclos anovulatorios e insuficiencia lútea, y ciertos cuadros clínicos benignos que afectan la mama, en particular la enfermedad fibroquística.

Con frecuencia existe en estos casos un desequilibrio funcional caracterizado por hiperestrogenismo relativo y deficiencia de progesterona; el papel que pueda desempeñar la prolactina en estos casos es dudoso, pero a menudo mejoran tras la administración de bromocriptina. En la *enfermedad fibroquística,* la dosis de bromocriptina es de 1,5-2,5 mg, 3 veces al día. Para los casos de infertilidad, véase D. Para el tratamiento de la *acromegalia,* v. III, C, 5.3.

4.2. Fármacos antagonistas y deplecionadores de dopamina

Comprenden todo el conjunto de fármacos neurolépticos que bloquean receptores dopaminérgicos (v. capítulo 31), tanto los típicos fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, etc., como los atípicos sulpirida y clozapina, e incluso las benzamidas no antipsicóticas, como la metoclopramida y la cleboprida. El bloqueo de receptores D_2 en las células lactotrofas origina un aumento en la secreción de prolactina, siempre que dichas células mantengan su conexión funcional con el hipotálamo a través del sistema porta. A la larga, la administración continuada puede provocar una situación de hiposensibilización y tolerancia, normalizándose la secreción de prolactina. La hiperprolactinemia yatrógena puede ser la responsable de ciertas anomalías endocrinas que a veces se aprecian en los enfermos tratados con estos antagonistas dopaminérgicos: alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea, ginecomastia, reducción de la libido e impotencia.

Fármacos que no bloquean receptores dopaminérgicos, pero que reduzcan la liberación de dopamina por diversos mecanismos pueden provocar también hiperprolactinemia, como es el caso de la reserpina (v. cap. l6) o de la α-metildopa (v. cap. 39).

4.3. Otros sistemas neuroquímicos

A diferencia de la constancia con que se modifica la secreción de prolactina al modular el tono dopaminérgico, la respuesta a la acción de fármacos que actúan sobre otros sistemas de neurotransmisión es más inconstante.

a) Sistema serotonérgico. El triptófano y el 5-hidroxitriptófano a veces provocan un aumento de prolactina; lo mismo sucede con el agonista serotonínico quipazina. Esta acción es potenciada por inhibidores de la recaptación de 5-HT, como la fluvoxamina y la fluoxetina, lo cual no significa que la administración de estos antidepresivos provoque necesariamente hiperprolactinemia. En cambio, el antagonista de recep-

tores 5-HT_2 metergolina reduce los niveles de prolactina, aunque no se debe olvidar que muestra también afinidad por receptores dopaminérgicos, donde puede actuar como agonista.

b) Sistema histamínico. La acción es algo compleja. La histamina puede estimular la liberación de prolactina, efecto bloqueable con antagonistas H_1. Asimismo, el bloqueante H_2 cimetidina provoca con frecuencia hiperprolactinemia y ginecomastia, lo que indicaría que la histamina produce efectos contrapuestos a través de sus dos subtipos de receptores, pero otros antagonistas H_2 más potentes, como la ranitidina y la famotidina, no presentan actividad hiperprolactinémica, por lo que el efecto de la cimetidina puede deberse a alguna otra acción intrínseca, independiente del bloqueo H_2.

c) Sistema GABAérgico. La activación GABA puede actuar de una forma dual: sobre el hipotálamo el agonista GABAérgico muscimol (v. tabla 24-1) estimula la secreción de prolactina, mientras que la inhibe a nivel hipofisario. El valproato sódico, que en ciertos sistemas potencia la actividad GABA (v. cap. 29, II, 2), llega a reducir la prolactina en mujeres normo e hiperprolactinémicas.

d) Sistema opioide. Los péptidos opioides incrementan la secreción lactotrófica de prolactina, pero se discute si ello se debe a una acción inhibidora sobre la secreción hipotalámica de dopamina, o a una interferencia en la acción de la dopamina sobre los propios receptores D_2 en la hipófisis. En cualquier caso, los fármacos opioides a dosis altas estimulan la secreción de prolactina.

D. TERAPÉUTICA HORMONAL DE LA INFERTILIDAD

1. Infertilidad femenina

Antes de plantearse el tratamiento de una infertilidad femenina, debe efectuarse una valoración clínica detallada, ya que esta terapia sólo está indicada en la anovulación debida a disfunción hipotálamo-hipofisaria o en la insuficiencia lútea. No se benefician de este tratamiento las enfermas con atrofia ovárica o las que presentan problemas anatómicos en sus genitales que impiden la formación o la nidación del huevo. La infertilidad debida a otras anomalías endocrinas demostrables (hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal congénita) debe tratarse con su terapia específica. Este tipo de tratamiento sólo puede plantearse si se puede valorar la existencia de ovulación (ecografía y laparoscopia) y de un cuerpo lúteo funcionante (biopsia endometrial y niveles de progesterona). La terapéutica hormonal se basa en utilizar productos que, directa o indirectamente, estimulen o imiten la actividad gonadotrópica y la actividad de las hormonas gonadales.

Estimula directamente la actividad gonadotrópica la **GnRH** cuando es administrada mediante bomba de infusión capaz de introducir el producto de forma pulsátil: 1-20 μg cada 90-120 min.

Estimula indirectamente la actividad gonadotrópica el antagonista estrogénico **clomifeno,** cuya acción y propiedades se estudian en el capítulo siguiente.

Imitan la acción de las gonadotropinas la **hCG,** la **hMG** y la **FSH** humana.

Inhiben la prolactina y, por lo tanto, suprimen una acción inhibidora sobre las gonadotropinas los derivados ergóticos del tipo de la **bromocriptina.**

Los gestágenos y, en su caso, los estrógenos se utilizarán en los casos que requieran su acción concurrente.

1.1. Incapacidad ovulatoria (anovulación)

a) Clomifeno. El clomifeno es el fármaco de elección para provocar la ovulación en pacientes anovulatorias con función hipofisaria intacta. Es ineficaz en pacientes con hipopituitarismo. El clomifeno es un antiestrógeno no esteroideo cuyo mecanismo de acción se explica en el capítulo 50 (v. III, 3).

Al antagonizar receptores estrogénicos en el área hipotálamo-hipofisaria, provoca un aumento en los niveles de gonadotropinas que pone en marcha el normal funcionamiento del eje hipotálamo-ovárico. La terapia se inicia con 50 mg al día por vía oral durante 5 días, comenzando entre el 3.° y el 5.° días después del inicio de la menstruación (si ésta ocurre espontáneamente), o después de una hemorragia provocada por la retirada de un progestágeno. Se valora si ha habido ovulación midiendo la temperatura basal y los niveles de progesterona. Si no hay datos sugerentes de ovulación o si la fase lútea es inadecuada, la dosis se aumenta a 100 mg durante 5 días en el ciclo siguiente. Las dosis sucesivas pueden aumentarse hasta 200-250 mg/día. Se puede añadir hCG (10.000 UI IM alrededor de los días 14 o 15 del ciclo) para aumentar las tasas de ovulación. Esta pauta es útil en pacientes que desarrollan una foliculogénesis adecuada, pero son incapaces de producir un pico suficiente de LH. La ecografía ovárica permite saber cuál es el día adecuado para esta inyección (cuando el folículo principal tiene un diámetro de 18-20 mm). Una segunda inyección de 5.000 UI de hCG una semana más tarde puede estimular el mantenimiento del cuerpo lúteo. Con el clomifeno se pueden obtener tasas de ovulación del 80-90 % seguidas de embarazo en el 40-45 % de los casos. En cuanto a las reacciones adversas, véase capítulo 50 (III, 3).

b) Gonadotropinas. Están indicadas para provocar la ovulación en pacientes con hipopituitarismo, en pacientes que no responden al clomifeno y en las que el moco cervical no es adecuado. El tratamiento con gonadotropinas debe hacerse bajo control de laboratorio, ya que es necesario ajustarlo muy estrictamente en el tiempo a la respuesta hormonal que se vaya ocasionando. Se utiliza en primer lugar la hMG o menotropina, 75-150 UI/día a partir del 2.º-5.º día después de una menstruación durante 10-15 días; se debe vigilar cuidadosamente la respuesta estrogénica: si el estradiol plasmático alcanza los 800-1.200 ng/l, se administran entonces 10.000 UI de hCG para que actúe como LH y cause la ovulación, pero si la concentración de estradiol excede los 2.000 ng/l, no se debe administrar hCG y se repite el siguiente ciclo con una dosis menor de menotropina, ya que hay riesgo de hiperestimulación ovárica con sus complicaciones (v. A, 5).

Además de la monitorización de los niveles de estrógenos, es muy útil la ecografía ovárica, que permite

evaluar el tamaño y el número de folículos y el momento más adecuado para inyectar hCG. Si la fase lútea resulta inferior a 14 días, se debe repetir 5.000 UI de hCG, 5 días después de la primera dosis. La disponibilidad actual de FSH humana pura, sin mezcla de LH, puede hacer aconsejable su utilización. La respuesta a las gonadotropinas es insatisfactoria en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. El empleo previo de agonistas de la GnRH puede ayudar en estas pacientes.

c) GnRH. Este tratamiento está indicado preferentemente en la amenorrea por disfunción hipotalámica que no responde al clomifeno (v. II, B).

d) Inhibidores de la producción de prolactina. Algunos cuadros anovulatorios cursan con hiperprolactinemia que, a su vez, inhibe la secreción de gonadotropinas; si está muy elevada (> 100 µg/l) debe hacerse una exploración completa radiológica y endocrinológica de hipotálamo e hipófisis, para diagnosticar la causa; si el nivel está entre 20 y 100 µg/l, suele tratarse de una hiperprolactinemia funcional, sin causa orgánica demostrable, o de un microprolactinoma.

En los pacientes con hiperprolactinemia se debe utilizar bromocriptina, 2,5 mg/día durante la primera semana, seguida de 5 mg/día (en dos dosis) durante la segunda; se reajusta la dosis hasta que los niveles de prolactina se normalicen. Si a pesar de ello no se normalizan la secreción hipofisaria de gonadotropinas y los ciclos, debe pasarse a tratamiento con clomifeno o con hMG sin interrumpir la bromocriptina.

En caso de embarazo debe vigilarse cuidadosamente la evolución de los campos visuales y si hay datos de expansión del tumor, se puede administrar bromocriptina, sin riesgos para el feto.

1.2. Insuficiencia lútea

En algunas mujeres, la correcta ovulación va seguida de una formación y un mantenimiento defectuosos del cuerpo lúteo, lo que hace insostenible el embarazo. En ocasiones cursa con hiperprolactinemia, en cuyo caso se debe utilizar bromocriptina, pero si el nivel de prolactina es normal, la bromocriptina no suele ser eficaz y se debe tratar con clomifeno, administrado en la fase folicular del ciclo, ya que cuanto mejor sea el desarrollo del folículo, mejor será el funcionamiento del cuerpo lúteo; suele bastar una dosis de clomifeno de 50 mg/día durante los días 5.° a 9.° del ciclo.

Puede ser eficaz la administración de gestágenos: 12,5 mg diarios de progesterona a partir del 2.° día después de la ovulación, y que se mantienen hasta que se demuestra el embarazo o aparece la menstruación. Si fracasan estos tratamientos, se debe recurrir a la administración de hMG, en la forma antes señalada.

2. Infertilidad masculina

Las pautas farmacológicas que se indican a continuación están dirigidas exclusivamente a conseguir la actividad fértil del eyaculado; objetivo distinto, aunque no menos importante, es obtener un buen desarrollo de los caracteres sexuales y de la conducta sexual masculina, pero se puede conseguir lo segundo sin alcanzar lo primero. La base del tratamiento reside en un buen diagnóstico y éste requiere una evaluación endocrinológica correcta. Desde la perspectiva hormonal, las posibilidades terapéuticas son las siguientes:

2.1. GnRH

Es utilizable en varones con fallo hipotalámico terciario e hipófisis normal. Deben administrarse dosis bajas y en régimen pulsátil; por ejemplo, 1-50 µg cada 90 min. Normaliza la secreción de testosterona, mejora la libido y la potencia, normaliza la espermatogénesis y la eyaculación. Los agonistas hiperactivos de la GnRH no se deben emplear porque ejercen también capacidad anticonceptiva en el varón y reducen la secreción de testosterona.

2.2. Gonadotropinas humanas

Son útiles en el *hipogonadismo hipogonadotrópico.* Aunque no hay un régimen de utilización normalizado, la administración conjunta de hMG y hCG proporciona el mejor sistema de maduración testicular. Se administra primero hCG, 5.000 UI/semana para madurar las células de Leydig; después de 4-6 semanas, se añade hMG, 75 UI 2-3 veces por semana por vía IM. Una vez conseguida la espermatogénesis, se sigue con hCG sola. La duración del tratamiento puede ser de hasta 2 años o más; dependiendo del tipo de hipogonadotropismo, la frecuencia de éxitos varía entre el 100 y el 50 %.

En las *oligozoospermias* no debidas a falta de gonadotropinas, la eficacia de estos fármacos es discutible.

2.3. Antiestrógenos

Se usan el clomifeno y el tamoxifeno (v. cap. 50), porque, al inhibir los receptores esteroideos en el hipotálamo, incrementan la liberación de GnRH y, por lo tanto, la FSH, la LH y la testosterona. Se prefiere el tamoxifeno porque tiene menor actividad estrogénica que el clomifeno, a la dosis de 20 mg/día durante 3-12 meses. Se emplea en pacientes con oligozoospermia idiopática que tengan niveles normales o algo elevados de FSH y con buena respuesta hipofisaria a la GnRH. Su eficacia es discutible.

2.4. Inhibidores de prolactina

Se emplean en la oligozoospermia que acompaña a la hiperprolactinemia: bromocriptina 2,5-5 mg/día.

2.5. Inhibidores de la aromatasa

Se estudian en el capítulo 50, IV. Se ha utilizado la testololactona, que inhibe la conversión de la testosterona

en estradiol, basándose en la hipótesis de que un exceso de estrógeno intratubular podría ser causante de una deficiencia de la gametogénesis, pero no ha resultado eficaz.

III. SECRECIÓN CON INFLUENCIA SOBRE EL CRECIMIENTO

A. HORMONA DEL CRECIMIENTO (SOMATOTROPINA, hGH)

1. Origen y características químicas

La hormona del crecimiento (GH) es una proteína simple formada por 191 aminoácidos en una sola cadena que posee dos puentes disulfuro. Su estructura es parecida a la de la prolactina y, sobre todo, a la de la somatotropina coriónica de la placenta. La somatotropina humana (hGH) es diferente de la de otras especies, residiendo su gen en el cromosoma 17. Los seres humanos no responden a la GH de otras especies, ya que sus receptores son específicos.

La primera somatotropina terapéuticamente útil se obtuvo en 1958 a partir de hipófisis de cadáveres humanos mediante un método de extracción con ácido acético. La limitada disponibilidad de GH de origen humano y, sobre todo, la aparición de algunos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob secundarios a contaminación de algunos lotes por los priones productores de esta enfermedad, hizo que se desechase su uso. En la actualidad, sólo se utiliza GH auténtica obtenida por métodos de recombinación genética, de la que en teoría se dispone de cantidades ilimitadas, aunque su precio es muy elevado.

2. Acciones fisiofarmacológicas y mecanismo de acción

Son de carácter anabólico y metabólico. La acción anabólica fundamental es estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos en la vida posnatal, no intrafetal. Para ello estimula la división celular y, por lo tanto, la síntesis de ADN y de proteínas en los diversos tejidos: óseo, adiposo, muscular, hígado, riñón, corazón, etc. No modifica, sin embargo, el contenido ni la síntesis de ADN cerebral. El mecanismo por el que la GH estimula el crecimiento es todavía controvertido, ya que su acción *in vivo* es muy clara, mientras que *in vitro* a veces es difícil de demostrar. Se ha propuesto que su acción somatotropa está mediada a través de las *somatomedinas o factores de crecimiento de tipo insulina* descritas más adelante. De acuerdo con esta hipótesis, la GH actúa principalmente estimulando la síntesis de somatomedinas en el hígado y en los tejidos, así como su acción ulterior sobre las células tisulares. La mediación de estos factores es innegable y de hecho su ausencia es responsable de alteraciones del crecimiento, como es el caso de los pigmeos, pero cuando se estudia la acción de la hGH en condiciones apropiadas, se comprueba que también ella es capaz de activar directamente el crecimiento longitudinal del hueso. En efecto, los condrocitos poseen receptores específicos para la GH y, si se analiza su acción sobre la placa de crecimiento de un hueso, se comprueba que no se fija a todos los condrocitos sino sólo de manera selectiva a un grupo específico de células, las de la zona germinal, que son probablemente precondrocitos. Se ha demostrado también la acción estimulante directa de la GH sobre el crecimiento y la división celular de otros tejidos, así como una especial capacidad para provocar la *diferenciación* celular de células preadiposas en adipocitos y de mioblastos en células musculares; no se sabe todavía si, del mismo modo, facilitará la diferenciación del precondrocito y la síntesis local de somatomedinas que estimulen posteriormente el desarrollo y la división de los condrocitos ya diferenciados.

Los efectos metabólicos son variados en cuanto a su duración y a sus particularidades. Son evidentes los balances positivos de nitrógeno, fósforo, calcio, potasio y magnesio, necesarios para los nuevos protoplasmas. Administrada a un paciente hipopituitario, provoca inicialmente una acción insulínica con hipoglucemia pasajera, favoreciendo así la penetración de glucosa y aminoácidos en las células; pero, posteriormente, la administración continuada de GH genera resistencia a la insulina.

La GH deriva la vía oxidativa de los aminoácidos hacia vías anabólicas y promueve la glucogénesis hepática y muscular; esta pérdida de energía oxidativa queda compensada por un aumento en la lipólisis y en la oxidación de ácidos grasos, lo que hace descender el cociente respiratorio y promover la cetogénesis. En los adipocitos, la GH activa la triglicérido-lipasa. En el hepatocito, la activación de receptores GH promueve la integración de todos los procesos capaces de incrementar la síntesis de proteínas: transporte de aminoácidos, síntesis de ARN ribosómico y mensajero, y activación de enzimas que regulan la síntesis proteica.

3. Somatomedinas o factores de crecimiento de tipo insulina (IGF)

Se trata de un conjunto de polipéptidos presentes en el plasma que tienen la capacidad de promover la incorporación de grupos sulfato al cartílago, el crecimiento de algunos tejidos (somatomedina) y de ejercer acciones similares a las de la insulina (*insulin-like growth factors:* IGF). Estas acciones fueron descubiertas de manera independiente, creyendo que se trataba de sustancias diferentes sin relación entre sí. Actualmente se sabe que pertenecen a la misma familia, habiéndose identificado a la somatomedina C como IGF I. Se han caracterizado los IGF I e IGF II, considerados las principales somatomedinas. Ambos están relacionados estructuralmente con la insulina y son homólogos entre sí. Contienen una región A y otra B, cuya homología con las correspondientes cadenas de insulina alcanza el 45 %. A diferencia de la insulina, mantienen la cadena C y una zona D de extensión de la cadena A. Posiblemente, los IGF provienen de una duplicación genética que ocurrió hace 600 millones de años.

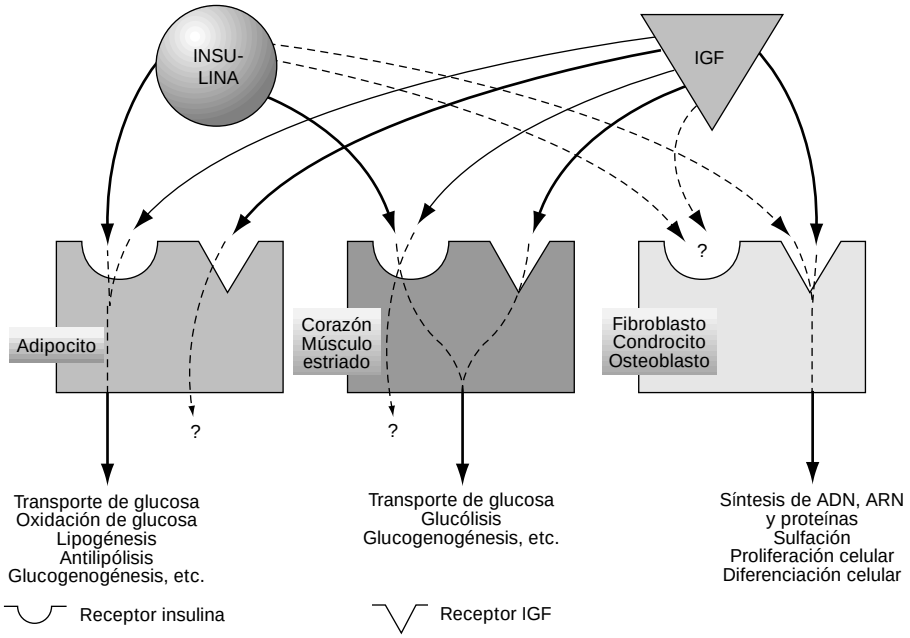


Fig. 49-5. Acciones anabólicas complementarias de las IGF y la insulina.

En el hígado se forma el 90 % de los IGF circulantes, el resto en otros tejidos donde ejercen un efecto paracrino. La secreción es estable y lenta; su síntesis depende de varios factores, entre otros la concentración de hormona del crecimiento, la cual es absolutamente indispensable para la formación de IGF-I. En plasma, los IGF están unidos extensamente a proteínas que los protegen de pasar a los tejidos y ejercer allí sus acciones.

Algunas de sus acciones son similares a las de la insulina (fig. 49-5). Favorecen la entrada de glucosa en células grasas y musculares y estimulan la glucólisis, la síntesis de glucógeno y de proteínas, promueven la síntesis de lípidos e inhiben la lipólisis. Su potencia es muy inferior a la de la insulina: 50-100 veces menor en el adipocito, 10-20 veces en el músculo sóleo, y 3-5 veces en músculo cardíaco. Tanto el IGF-I como el IGF-II pueden producir hipoglucemia, aunque es preciso administrar grandes cantidades para vencer la afinidad que muestran por las proteínas transportadoras. Su síntesis y liberación, sin embargo, no varían en relación con la glucemia, como es el caso de la insulina.

Pero, además de la acción insulínica, los IGF estimulan el crecimiento de muchas células, aumentando la producción de ADN y favoreciendo la duplicación celular, tanto *in vitro* como *in vivo*. Favorecen también la diferenciación de células de origen mesodérmico: mioblastos, células eritroides y condroblastos. Es muy posible que parte de la actividad de la hormona de crecimiento se ejerza mediante su capacidad de estimular la síntesis de IGF en el hígado y en los propios tejidos. De hecho, personas de baja talla como los pigmeos se caracterizan por tener niveles normales de GH, pero niveles muy bajos de IGF-I; algo parecido ocurre en algunas personas con síndromes de Down o de Turner, si bien en casos limitados de síndrome de Down se ha apreciado una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario.

Los IGF actúan sobre receptores específicos situados en la membrana de diversas células; de esta interacción derivan sus efectos fundamentales, pero muestran también débil afinidad por los receptores insulínicos. La disponibilidad de IGF-I biosintético ha permitido realizar ensayos terapéuticos preliminares a corto plazo, que han demostrado su eficacia biológica (efectos metabólicos). Su indicación más firme, al menos en teoría, es el *enanismo de tipo Laron* en el que la GH es ineficaz. También podría ser útil para promover la cicatrización de heridas y fracturas, en el tratamiento de la osteoporosis y para provocar anabolismo en procesos en los que existe un aumento acusado del catabolismo.

4. Regulación de la secreción de somatotropina

La secreción de GH está regulada fisiológicamente desde el hipotálamo mediante dos factores identificados, uno inhibidor o **somatostatina** y otro facilitador o **somatocrinina,** que son liberados de forma pulsátil, predominando la acción de la somatostatina (v. B y C y fig. 49-6). Existe con toda seguridad un segundo factor liberador de GH cuya estructura se desconoce, pero del que ha sido clonado su receptor (v. más adelante). La secreción de GH es máxima durante la pubertad, para ir descendiendo lentamente con la edad; asimismo, la sensibilidad de la respuesta de GH a la somatocrinina es máxima en los varones entre los 20 y 30 años.

La secreción de GH se ve modificada por estímulos externos, por ritmos endógenos de naturaleza neurógena y por la acción retroalimentadora de la propia GH. El ejercicio, el estrés físico y psicológico, la ingesta rica en proteínas, la caída de glucosa después de una comida rica en carbohidratos, la hipoglucemia, el ayuno, las fases profundas del sueño (fases III y IV, cap. 27) son factores que estimulan la secreción de GH, probablemente mediante mecanismos que actúan sobre el hipotálamo. Los sistemas neuronales de somatostatina y somatocrinina reciben diversas aferencias encefálicas: las provenientes del hipocampo son excitadoras, mientras que las que provienen de núcleos amigdalinos pueden ser excitadoras (amígdala basolateral) o inhibidoras (amígdala corticomedial); estos núcleos pueden estar implicados en respuestas emocionales que acompañan al estrés. La asociación del núcleo ventromedial con la GHRH y la liberación de GH tiene importancia en la regulación del metabolismo de la grasa y los carbohidratos, ya que el núcleo ventromedial contiene glucorreceptores capaces de influir sobre la secreción de insulina y la liberación de GH y de generar señales de saciedad del apetito. Esta región contiene, además, receptores insulínicos y de somatostatina y vías nerviosas sensibles a la insulina. Por consiguiente, este área hipotalámica puede tener gran importancia para integrar la secreción de hormonas glucorreguladoras en relación con la ingesta.

Diversos sistemas neuroquímicos al parecer influyen sobre la secreción de GH, mediante su acción hipotalámica. Se han propuesto varios modelos para explicar el resultado final de la acción de estos sistemas, uno de los cuales se esquematiza en la figura 49-6. Los sistemas colinérgico, noradrenérgico (α_2), dopaminérgico (D_2) y serotonérgico son excitadores, pero si bien el colinérgico y el α_2-noradrenérgico actuarían por inhibición directa sobre la liberación de somatostatina, el dopaminérgico lo haría por activación del noradrenérgico. Desde un punto de vista práctico, es bien conocida la acción facilitadora de los fármacos noradrenérgicos (test de la clonidina) y dopaminérgicos sobre la secreción de GH, en condiciones normales, pero en caso de tumores hipofisarios que provocan acromegalia, los agonistas dopaminérgicos inhiben la secreción de GH en el 50 % de los pacientes. Esta aparente paradoja se explica porque las propias células tumorales poseen receptores dopaminérgicos cuya activación provoca inhibición de la liberación de GH.

La secreción de GH está, además, autorregulada por mecanismos de retroalimentación (fig. 49-6). En el hipotálamo, la GH y la somatomedina C provocan una acción que termina inhibiendo la secreción de GH, ya sea por facilitar la acción de la somatostatina o bien por inhibir la de somatocrinina. En la hipófisis es la somatomedina C la que bloquea la acción estimuladora de la GHRH.

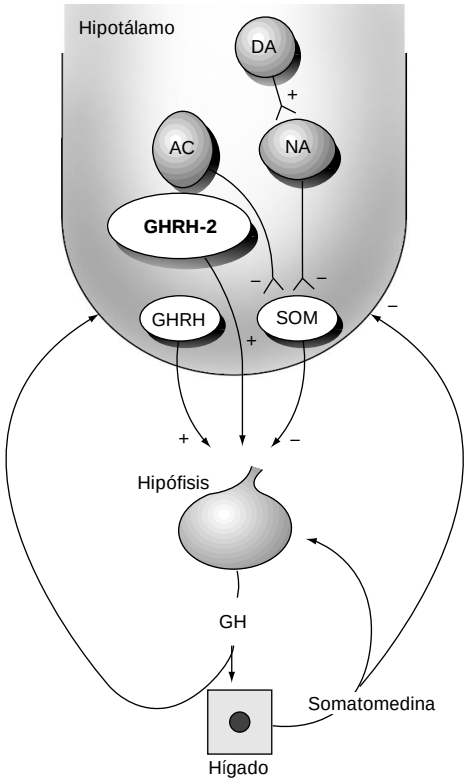


Fig. 49-6. Regulación de la secreción de la hormona de crecimiento. AC: acetilcolina; DA: dopamina; GH: hormona de crecimiento; GHRH: somatocrinina; NA: noradrenalina; SOM: somatostatina. (Modificado de Reichlin.)

5. Características farmacocinéticas

Por vía IM, la GH, a las dosis habitualmente empleadas en clínica humana (2-4 U), produce una $C_{máx}$ en el intervalo acromegálico, a las 2-3 horas de la inyección, con un retorno a los valores basales a las 20 horas. Por vía SC produce un pico algo menor, más tardío y más prolongado, pero el área bajo la curva es similar por ambas vías; se prefiere la vía SC porque es más fácil de administrar y menos dolorosa.

La respuesta de la somatomedina C *sérica* se hace evidente a partir de las 18 horas de inyección de GH, pero sólo después de administrar la hormona durante varios días (la respuesta a la primera inyección suele ser muy pobre), mientras que la respuesta de la producción de somatomedina C *tisular* máxima se aprecia a las 6 horas de la inyección. En cualquier caso, ha de tenerse en cuenta que la respuesta de la somatomedina C no sirve para predecir la respuesta al tratamiento ya que no hay correlación con la aceleración que se produce en la velocidad de crecimiento.

6. Reacciones adversas

La GH puede producir resistencia a la insulina con hiperinsulinismo. No se ha demostrado que produzca diabetes mellitus en niños ya que esta forma de diabetes es de origen autoinmunológico, pero aumenta las necesidades de insulina en niños diabéticos y rara vez puede desenmascarar una diabetes genéticamente condicionada en adultos, porque las dosis utilizadas son mucho menores. En una proporción muy pequeña aparecen anticuerpos, que pueden limitar la eficacia del fármaco. Durante el tratamiento puede producirse un hipotiroidismo, debido en parte a la elevación secundaria de somatostatina hipotalámica que inhibe la secreción endógena de TSH; es preciso corregir este hipotiroidismo porque la reducción de los niveles de tiroxina limita la respuesta a la GH.

En ocasiones se han apreciado desplazamientos de la cabeza del fémur en niños con rápida aceleración de crecimiento. En niños con escoliosis se debe vigilar su evolución al administrar GH. El riesgo de aumento de incidencia de leucemia, si existe, es muy pequeño. Como medida preventiva, no se aconseja su uso en niños con déficit de GH secundario a tumores cerebrales. En niños, la GH rara vez produce ginecomastia, retención salina, con edema, síndrome del túnel carpiano o hipertensión intracraneal. Sin embargo, este efecto se ve sobre todo en adultos con dosis inapropiadamente altas para su edad, y se corrige al bajar la dosis. En el sitio de inyección se puede producir lipoatrofia y molestias locales. Además, la necesidad de un inyección diaria puede provocar problemas psicológicos, sobre todo en niños.

7. Aplicaciones terapéuticas

Existen unas indicaciones claramente establecidas, como la *talla corta por déficit de GH* o por secreción de GH biológicamente inactiva y también se acepta su uso clínico en el síndrome de Turner, en la insuficiencia renal en niños, y en adultos con déficit grave de GH.

La utilización de GH en las tallas cortas debidas a retraso del crecimiento intrauterino, en las anomalías óseas

y en las enfermedades crónicas (asma, uso de corticoides y trasplantes) se está investigando en la actualidad. En el retraso constitucional del desarrollo y en la talla corta sin alteraciones endocrinas, probablemente no está indicado su uso hasta que se disponga de más información. Por último, existen otros campos de investigación en los que posiblemente sea útil, como los estados catabólicos (quemaduras, heridas extensas o postoperatorio de cirugía mayor), para acelerar la curación de fracturas, en la osteoporosis y para mejorar determinados aspectos metabólicos en los ancianos.

Las pautas de tratamiento han ido cambiando a medida que se conocieron mejor sus efectos. La GH ha de administrarse por vía parenteral, ya que no se absorbe por vía oral. Al principio se usaba la vía IM, pero en la actualidad se prefiere la vía SC; incluso se dispone de plumas inyectoras similares a las de la insulina, cuyo uso es muy cómodo. En el *déficit de GH,* la dosis recomendada en Europa para comenzar el tratamiento en niños prepuberales es de 20 UI/m^2/semana repartidas en 7 inyecciones, cada noche al irse a dormir (alrededor de 0,23 mg/kg/semana; se considera que 1 mg de GH pura equivale a 3 UI); en Estados Unidos se suelen recomendar dosis más altas (0,3 mg/kg/semana). Esta pauta produce un perfil temporal de niveles de GH claramente diferente del fisiológico (que es pulsátil) y se calcula que triplica la producción diaria normal. Algunos autores sugieren aumentar la dosis al llegar la pubertad, pero éste es un tema controvertido. En los primeros 6 meses, la aceleración de la velocidad de crecimiento es muy importante *(catch-up)* y luego se estabiliza a velocidades más altas que antes de iniciar el tratamiento, sin que se acelere en exceso la edad ósea. Los más jóvenes y con menor velocidad de crecimiento inicial responden mejor. La talla final que alcanzan los niños es mayor que la que predecían los parámetros auxológicos antes de comenzar el tratamiento y que la que alcanzan los no tratados. Para lograr un efecto adecuado de la GH es necesario asegurar una nutrición adecuada y una corrección de todas las posibles anomalías hormonales asociadas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, etc.). El tratamiento debe continuarse hasta que se hayan cerrado los cartílagos de crecimiento.

En el *síndrome de Turner* y en la *insuficiencia renal crónica* se aconsejan dosis más altas (0,375 y 0,35 mg/kg/semana, respectivamente) debido a la resistencia a los efectos periféricos de la GH. En estos procesos, aunque hay aceleración del crecimiento a corto plazo, no está definitivamente demostrado que mejore la talla final.

En los *adultos con síndrome de deficiencia grave* de hormona de crecimiento, las dosis recomendadas son considerablemente menores que en niños (0,04-0,08 mg por kg/semana), por el mayor riesgo de efectos secundarios. La dosis que se utilizará será la mínima con que se alcancen cifras adecuadas de IGF-1 y de IGFBP-3 (proteína transportadora de la IGF-1, cuyos niveles están regulados por la GH).

B. FACTORES LIBERADORES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

1. Somatocrinina

1.1. Origen y características químicas

La somatocrinina u hormona liberadora de somatotropina (GHRH) es un polipéptido de 44 aminoácidos (fig. 49-1) descubierto inicialmente en 1982 en un tumor pancreático de un enfermo que padecía acromegalia. Posteriormente fue aislado, identificado y caracterizado como factor hipotalámico en diversas especies, incluida la humana. En el hipotálamo se ha aislado otra forma molecular de 40 aminoácidos con similar actividad biológica. Su secuencia de aminoácidos presenta una marcada homología con los péptidos de la familia secretina-glucagón de péptidos intestinales. Se encuentra sobre todo en neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, las cuales proyectan a la eminencia media, donde terminan sobre los plexos capilares del sistema porta, pero la existencia de neuronas con GHRH se extiende también hacia otras áreas más laterales, anteriores y posteriores del hipotálamo, en particular al núcleo ventromedial. En la actualidad se produce por síntesis.

1.2. Acciones fisiofarmacológicas

La secreción de somatocrinina, al igual que la de somatostatina, es de carácter pulsátil, con un intervalo de 60-120 min. Estimula la secreción de GH de manera específica, provocando niveles máximos a los 15-30 min de la inyección IV. Es también activa por vía SC e intranasal. La respuesta es variable, sin embargo, de una dosis a otra y de un individuo a otro, dependiendo del estado de secreción del factor inhibidor, la somatostatina.

La secreción de somatocrinina es estimulada por los péptidos y fármacos opioides, y por el sistema α-adrenérgico. La somatostatina modula la respuesta de GH a la somatocrinina, de forma que, para que la secreción de GH sea máxima, es preciso que la de somatostatina esté en el nivel más bajo.

La principal utilidad actual de la GHRH es con fines diagnósticos, para demostrar la existencia de células somatotrofas hipofisarias con capacidad de respuesta. La GHRH sintética (1-29, 1-40 y 1-44) también se ha utilizado en el tratamiento del enanismo con hipófisis intacta. Los estudios se han llevado a cabo a corto plazo, con diferentes pautas (inyección SC, infusión pulsátil nocturna y vía intranasal), a dosis de 4-16 μg/kg/día. En la mayoría de los pacientes se demuestra una aceleración del crecimiento, pero no aporta ventaja alguna sobre la GH, ya que su costo también es muy elevado. Recientemente se han sintetizado antagonistas competitivos de la GHRH, potencialmente útiles en el tratamiento de la acromegalia debida a secreción ectópica de esta hormona.

2. Segundo factor liberador de la hormona del crecimiento

Se sabe desde hace años que los opioides pueden liberar hormona de crecimiento. En 1976 se identificaron ciertos péptidos análogos de la met-encefalina que, careciendo de actividad opioide, podían liberar hormona de crecimiento. El compuesto sintético más estudiado se denominó GHRP-6 (His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH_2). Posteriormente se sintetizaron otros análogos (GHRP-1, GHRP-2, **hexarelina**) con efectos similares e incluso sustancias no peptídicas que también tienen estos efectos (**L-629,429,** un benzolactam sustituido y su derivado 2-hidroxilopropilo). Estas sustancias actúan activando un receptor acoplado a una proteína G, recientemente identificado, cuyo ligando endógeno (segundo factor liberador de hormona de crecimiento) se desconoce. Este receptor se localiza en el hipotálamo y en la hipófisis y su activación por las sustancias antes referidas potencia marcadamente los efectos de la GHRH, pero sólo genera liberación de GH si existe GHRH endógeno, es decir, un sistema hipotálamo-hipofisario intacto.

Los GHRP son activos por vía oral, intranasal o subcutánea, y su potencial utilidad en el diagnóstico y tratamiento del déficit de hormona de crecimiento está en fase de investigación.

C. SOMATOSTATINA

1. Origen y características químicas

La somatostatina (GHRIH) es un tetradecapéptido con conformación cíclica por poseer fuentes disulfuro (fig. 49-7), ampliamente distribuido dentro y fuera del SNC. Dentro de éste se halla la somatostatina preferentemente en el hipotálamo y el área preóptica: núcleos periventriculares, arqueado, premamilar ventral, ventromedial y eminencia media. En la médula espinal se encuentra en terminaciones sensoriales primarias, proveniente de células localizadas en los ganglios sensoriales. Fuera del SNC se halla en diversos ganglios y nervios vegetativos, en neuronas de la pared gastrointestinal y en las células D del páncreas.

2. Efectos fisiofarmacológicos

Se han identificado 5 subtipos de receptores de la somatostatina (sst_1 a sst_5), que presentan una homología del 42-60 % de sus aminoácidos. Se encuentran asociados a proteínas $G_{i/o}$, con efecto inhibidor sobre la adenililciclasa. Los genes de los distintos receptores se localizan en diferentes cromosomas, se expresan en distinto grado en diferentes tejidos y algunos tienen otros mecanimos de acción, además de disminuir los niveles de AMPc intracelular (actividad tirosín-cinasa), lo que sugiere que pueden tener distintas funciones (v. cap. 3, II, 1.2).

Es segregada en el hipotálamo de forma pulsátil y actúa sobre las células somatotrofas de manera inhibidora. En condiciones basales parece que prevalece la acción tónica frenadora de la somatostatina sobre la liberadora de la somatocrinina, pero, además, presenta otras acciones inhibidoras: inhibe la liberación de TSH por reducción de su respuesta a la TRH hipotalámica, inhibe la liberación de insulina y de glucagón en el páncreas, tanto la basal como la estimulada por diversos factores, e inhibe la secreción de gastrina y de jugo gástrico, de secretina, pepsina y péptido intestinal vasoactivo.

Potencia la acción sedante de los barbitúricos en animales, por lo que se piensa que puede ejercer una acción inhibidora generalizada sobre el SNC.

La somatostatina administrada en forma exógena tiene una duración de acción breve, con una semivida de 1-3 min, por lo que en la práctica se emplea en infusión continua durante períodos cortos de tiempo, lo que limita su utilidad. La **prosomatostatina** o somatostatina 28 es un péptido natural de 28 aminoácidos que contiene la misma secuencia de la somatostatina 14 y 14 aminoácidos adicionales unidos al extremo aminoterminal. Ambas formas de somatostatina tienen similar afinidad por los 5 tipos de receptores, siendo la acción de la somatostatina 28 algo más prolongada.

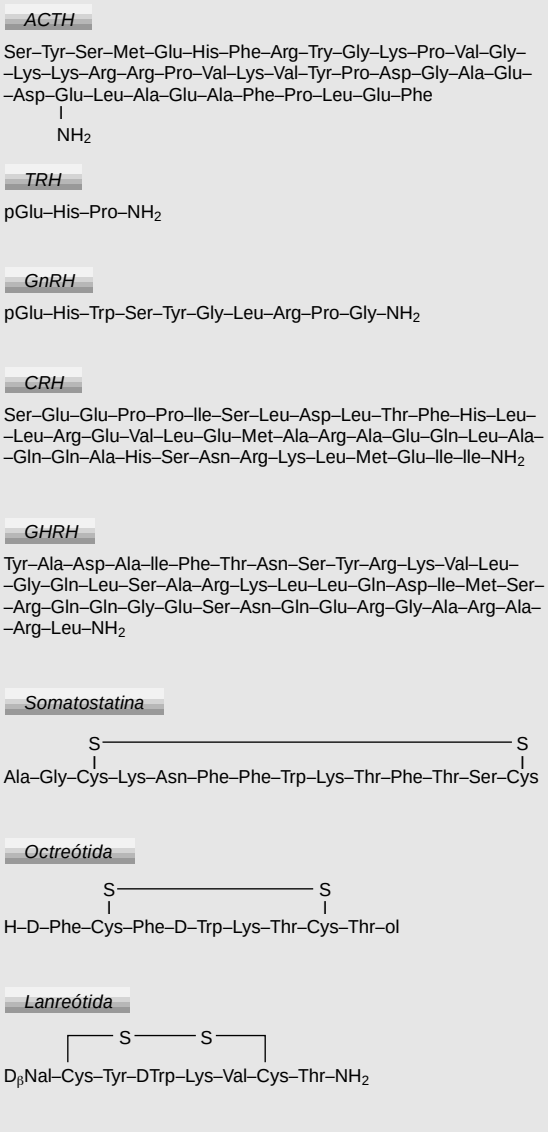


Fig. 49-7. Estructura de ACTH, GRH, TRH, CRH, GHRH, somatostatina y sus análogos sintéticos.

3. Análogos de la somatostatina

La corta semivida de la somatostatina ha estimulado la síntesis de análogos con semivida más prolongada: la octreótida y la lanreótida.

3.1. Propiedades farmacológicas

La **octreótida** (fig. 49-7) es un derivado octapéptido cíclico de la somatostatina que contiene la parte de la hormona capaz de ejercer sus efectos sobre los receptores; sin embargo, la existencia de dos aminoácidos D, así como

la modificación de los extremos amino y carboxiterminal protegen al péptido de la destrucción por endo y exopeptidasas. La afinidad de la octreótida es alta por los receptores de los tipos 2 y 5 (los más abundantes en la hipófisis), moderada por el tipo 3 y nula por los tipos 1 y 4. Por esta razón es más eficaz para inhibir la secreción de hormona de crecimiento que la de insulina, ya que en los islotes el receptor más abundante es el de tipo 3. Su semivida plasmática es de 80-100 min, con una duración de sus efectos de 6-8 horas, lo que obliga a la administración al menos de 3 dosis o al empleo de bombas de infusión continua. De modo similar a la bromocriptina, también se ha desarrollado una octreótida LAR incorporada a microesferas del polímero biodegradable poli-DL-láctido-coglicólido, cuyos efectos inhibidores de la hormona de crecimiento duran 4 semanas.

La **lanreótida** es otro octapéptido cíclico análogo de la somatostatina (fig. 49-7). Su afinidad por los receptores de la somatostatina es similar a la de la octreótida, en todos los subtipos, excepto que es algo mayor para el subtipo 4 (pero claramente mucho menos que la somatostatina natural), de ahí que su potencia de inhibición de la hormona de crecimiento e insulina sea similar a la de la octreótida, aunque es menos potente en la inhibición de glucagón. Su semivida plasmática es de 63-100 min. Al igual que con la octreótida, existe una forma LAR de lanreótida incorporada al mismo tipo de microesferas, de administración quincenal. El costo de estos tratamientos es muy elevado.

3.2. Reacciones adversas

Los análogos de la somatostatina pueden producir cólicos intestinales, enlentecimiento de la absorción y esteatorrea por malabsorción de grasas; aumentan la incidencia de colelitiasis al suprimir la secreción de colecistocinina y disminuir el flujo biliar, lo que favorece la producción de cálculos de colesterol. Rara vez ocasionan hepatitis tóxica. La inhibición de la secreción de insulina puede provocar hiperglucemia, pero en el caso de la acromegalia, el descenso de GH y glucagón compensa la reducción de la insulina, y el control de la glucemia tiende a mejorar. No se ha demostrado hipotiroidismo secundario a inhibición de la secreción de TSH por este fármaco. Pueden provocar dolor local en el sitio de la inyección.

4. Aplicaciones terapéuticas

4.1. Somatostatina

La somatostatina puede usarse para reducir la acción irritante del jugo gástrico en las hemorragias del tubo digestivo alto (úlceras gástricas y duodenales); en este caso se emplea en infusión IV continua, 3,5 µg/kg/h, sin pasar de las 120 horas. La GHRIH no es útil en el tratamiento crónico de la acromegalia porque, aunque las células tumorales responden a la somatostatina, sería necesario mantener una infusión continua de la hormona. Se ha comprobado que al suspenderla aparece hipersecreción de GH de rebote.

4.2. Análogos de la somatostatina

Los análogos son capaces de inhibir la secreción de diferentes *tumores endocrinos* que contienen receptores para la GHRIH. Así, inhiben la secreción y pueden disminuir el tamaño de diversos tumores hipofisarios (adenomas secretores de GH, de TSH, de gonadotropinas o con secreción mixta GH/PRL), tumores de estirpe neuroendocrina (vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas, PPomas, carcinoides, GHRHomas, carcinoma medular de tiroides, tumores con secreción ectópica de ACTH, etc.).

Los análogos están indicados en el tratamiento de la *acromegalia* si ha fracasado antes la cirugía, mientras se espera el efecto de la radioterapia, o si han fallado o no se pueden emplear ambas. Se investiga su utilidad como agente preoperatorio para facilitar la intervención. El 70-90 % de los adenomas secretores de GH tienen receptores para la somatostatina y responden a los análogos. La dosis inicial de octreótida es de 100 µg SC cada 8 horas, que se puede aumentar hasta que se alcance una supresión adecuada de los niveles de GH y de IGF-I (la dosis máxima no suele superar los 600 µg/día). La dosis equivalente de octreótida LAR es de 20-30 mg IM cada 4 semanas y en el caso de lanreótida LAR, 30 mg IM cada 15 días, aunque el ritmo de administración debe variarse en función de los resultados hormonales. Los análogos no producen taquifilaxia. Aproximadamente, la mitad de los adenomas disminuyen de tamaño, aunque el descenso no es tan espectacular como el que consigue la bromocriptina con los prolactinomas. El efecto no es citolítico, sino que disminuye el tamaño celular, y el tumor vuelve a crecer a las pocas semanas de suspender el fármaco. Los análogos provocan una importante mejoría clínica de los síntomas derivados del exceso de GH (sudoración, hinchazón, rasgos faciales, etc.). La mejoría puede deberse, además, a la inhibición de la secreción de IGF-I en el hígado. Un efecto adicional, inexplicable por sus efectos sobre la GH, es el alivio inmediato (en 1-2 min) de la cefalea que experimentan estos enfermos, sobre todo los que presentan tumores con expansión supraselar. Contra lo inicialmente propuesto, esta analgesia es independiente de los mecanismos opioides endógenos; puede ser debida a la inhibición de la liberación de péptidos algógenos (p. ej., sustancia P). En algunos pacientes se puede desarrollar un cuadro de dependencia similar al de los opioides. Este efecto no sólo ocurre en acromegálicos, ya que también se ha descrito alivio del dolor en pacientes con cáncer generalizado.

Los análogos mejoran clínicamente a los pacientes con tumores gastrointestinales al corregir las diversas hipersecreciones hormonales o por mecanismos directos en los

órganos diana (inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, de jugos pancreáticos, de la contractilidad intestinal, etc.). En muchos de estos tumores, el crecimiento de clonas celulares sin receptores para somatostatina hace que el efecto de estos fármacos sea cada vez menor. Tienen muchas otras utilidades potenciales: inhiben la secreción de insulina en niños con hipoglucemia por nesidioblastosis, pueden ser útiles para estabilizar las necesidades de insulina en diabéticos de tipo I con control inestable, disminuyen el sangrado por varices esofágicas y pueden ser útiles en el tratamiento prolongado de la hipertensión portal, ya que reducen el flujo sanguíneo esplácnico y la presión venosa portal. Pueden desempeñar un papel en la prevención de pancreatitis tras manipulación pancreática, acelerar el cierre de las fístulas pancreáticas y enterocutáneas al disminuir las secreciones exocrinas, pueden mejorar la diarrrea secretora en pacientes con sida, ileostomías, síndrome del intestino corto, colitis por irradiación, y al parecer tienen un efecto inhibidor del crecimiento de determinados tumores. Finalmente, se ha utilizado la octreótida acoplada a DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) marcado con ^{111}In para obtener imágenes gammagráficas de diversos tumores que contienen receptores sst (tumores neuroendrocrinos, linfomas, carcinoma de mama, etc.).

4.3. Agonistas dopaminérgicos

En algunos casos de acromegalia se pueden emplear como terapéutica coadyuvante. Se requieren dosis altas de bromocriptina (hasta 20 mg/día), pero no conviene aumentarlas más porque se toleran mal. La respuesta en la reducción de GH y del tamaño del tumor es moderada, pero se aprecia cierta mejoría clínica en casi el 70 % de los pacientes. Algunos pacientes responden mejor a la asociación de bromocriptina y análogos de somatostatina que a cualquiera de ellos aisladamente.

IV. SECRECIÓN CON ACTIVIDAD TIROIDEA

A. TIROTROPINA

1. Origen y características químicas

La tirotropina (TSH) es sintetizada por las células tirotrofas de la hipófisis, localizadas preferentemente en el borde mucoide central de la glándula, en una cantidad total de 100-150 μg. La velocidad normal de secreción varía de 50 a 200 μg/día, pero puede aumentar a 1.000 μg/día en caso de hipotiroidismo. Pertenece a la familia de glucoproteínas: posee dos cadenas, α y β, de 89 y 112 aminoácidos, respectivamente, con el 16 % de glúcidos (v. tabla 49-1).

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La TSH actúa sobre receptores específicos situados principalmente en la membrana de las células tiroideas y en otras células, como, por ejemplo, los adipocitos. Estos receptores TSH pueden fijar también la inmunoglobulina tirostimulante presente en la enfermedad de Graves.

La activación de estos receptores provoca estimulación de la adenililciclasa, aumento de AMPc y consiguiente fosforilación de proteínas que implican profundos cambios en el comportamiento de la célula tiroidea. Aumenta el tamaño y la vascularización de la glándula y activa todos los procesos que conducen a una mayor producción y liberación de hormonas tiroideas: aumenta el transporte de yodo, la síntesis de tiroglobulina, la formación de radicales yodotirosilo y yodotironino, la proteólisis de la tiroglobulina y la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) (v. cap. 53).

3. Regulación de la secreción de TSH

La secreción de TSH está regulada por las hormonas hipotalámicas y las hormonas tiroideas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo alcanza la hipófisis por vía portal y estimula la secreción de TSH (v. más adelante). La somatostatina, en cambio, ejerce una influencia inhibidora, pero las hormonas tiroideas son las que mejor controlan mediante retroalimentación negativa la secreción de TSH: existe una relación negativa entre el nivel plasmático de T_4 y el de TSH. La T_4 plasmática penetra en la célula tirotrofa de la hipófisis, donde se convierte en T_3 por la 5-desyodinasa; la T_3 intracelular inhibe la fijación de la TRH a sus receptores en la membrana de las células tirotrofas, impidiendo de este modo su acción liberadora de TSH. La elevación de TSH por encima de 5 μU/ml, incluso si existen niveles normales de T_3 y T_4 en plasma, constituye una prueba muy sensible y precoz de hipotiroidismo.

4. Características farmacocinéticas

La TSH por vía IM tiene una semivida de alrededor de 1 hora siendo metabolizada principalmente en el riñón. No se aprecia actividad en la orina.

5. Reacciones adversas

Puede producir náuseas y vómitos, sensibilidad de la glándula tiroidea, síntomas de hipertiroidismo, síntomas alérgicos y dolor local en el sitio de inyección.

6. Aplicaciones terapéuticas

Apenas se utiliza, ya que el hipotiroidismo, sea cual fuere su origen, es tratado satisfactoriamente con T_3 o T_4. En pacientes con carcinoma tiroideo a los que se han administrado dosis tumoricidas de ^{131}I, se puede inyectar TSH, 5-10 U/día SC durante 3-7 días, para estimular la captación de yodo en el tejido residual.

B. HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH)

1. Origen y características químicas

Fue la primera hormona hipotalámica químicamente identificada. Es un tripéptido (fig. 49-7) producido por neuronas hipotalámicas situadas principalmente en el núcleo paraventricular, pero la TRH es producida por neuronas localizadas en otras muchas áreas nerviosas: región preóptica del hipotálamo, glándula pineal, amígdala, corteza cerebral, sustancia gris periacueductal y médula espinal, pudiéndose

detectar su presencia en las terminaciones nerviosas. Se localiza también en células de islotes pancreáticos, en diversas partes del tracto gastrointestinal. Puede comportarse, incluso, como cotransmisor con la sustancia P o con la serotonina.

La producción de TRH puede ser influida por diversos sistemas de neurotransmisión; así, los estímulos β-adrenérgicos al parecer estimulan la secreción de TRH, mientras que los serotonérgicos y los sistemas opioides la inhiben.

2. Acciones fisiofarmacológicas

La administración de TRH provoca un aumento inmediato y mantenido de TSH; este aumento es inhibido por la acción negativa de la T_4 a nivel hipofisario. La acción es consecuencia de la activación de receptores específicos en la membrana de células tirotrofas y de la siguiente activación del ciclo de fosfoinosítidos (v. cap. 3) y desplazamiento de Ca^{2+}.

La TRH estimula también intensamente la producción de prolactina, aunque no se puede afirmar que sea un regulador fisiológico de la secreción de esta hormona en sentido estricto. En personas normales, la TRH no estimula la secreción de GH, o incluso inhibe la acción estimuladora de ciertas situaciones como el sueño, pero en el 50 % de enfermos con acromegalia la TRH produce liberación de GH, precisamente el grupo que responde con inhibición de la GH a la acción dopaminérgica de la bromocriptina; pero la extensa distribución de TRH fuera del hipotálamo, su localización en terminales nerviosos y la existencia de receptores de TRH en diversos núcleos y áreas cerebrales indican que puede tener un papel neuromodulador importante en el SNC. Sus acciones a nivel cerebral producidas por dosis fisiológicas y farmacológicas son, en general, de carácter excitador: incrementa la actividad motora espontánea, altera los patrones de sueño, antagoniza las acciones sedantes y depresoras de barbitúricos y opioides, y potencia las acciones excitadoras. A nivel espinal facilita la aparición de reflejos espinales, muestra acciones antinociceptivas y reduce la debilidad y espasticidad en la enfermedad de la motoneurona. En el shock espinal y en el shock séptico de carácter experimental, la TRH reduce sus manifestaciones y facilita su recuperación; puede deberse a estimulación de receptores TRH situados en las células del asta intermediolateral de la médula. A nivel sináptico incrementa la velocidad de recambio de varios neurotransmisores, especialmente la noradrenalina, la dopamina y la 5-HT, pero también facilita la liberación de acetilcolina en neuronas corticales.

3. Características farmacocinéticas

Por vía oral, la biodisponibilidad es baja, necesitándose dosis 20-40 veces mayores que por vía IV para estimular la TSH. Sufre transformaciones enzimáticas por diversas peptidasas y por una amidasa. La piroglutamilpeptidasa la transforma en el dipéptido His-Pro-NH_2, que sufre espontáneamente posterior ciclación, y la TRH-amidasa que produce TRH ácida; ambos productos mantienen algunas de las acciones de la TRH.

4. Reacciones adversas

La inyección IV rápida puede producir sofocación con sensación angustiosa, rubefacción, sabor metálico, deseos urgentes de orinar, nerviosismo, hipertensión pasajera o molestias abdominales.

5. Aplicaciones terapéuticas

La más extendida y afianzada es como elemento diagnóstico para diferenciar diversas enfermedades tiroideas. La respuesta se mide en el plasma en función de la liberación de TSH tras administración de 400-500 μg por vía IV.

Se ha empleado también en el tratamiento sintomático de cuadros depresivos, aunque su eficacia es muy escasa e inconstante.

V. INFLUENCIA SOBRE LA SECRECIÓN CORTICOSUPRARRENAL

A. CORTICOTROPINA (ACTH)

1. Origen y estructura química

En el capítulo 24 (v. fig. 24-11) se muestra la naturaleza de la proteína precursora de la ACTH, la preproopiomelanocortina (POMC), y la de los productos resultantes: la ACTH (39 aminoácidos), la β-lipotropina (β-LPH, 91 aminoácidos), y un glucopéptido aminoterminal de 78 aminoácidos. En las propias células adenocorticotrofas, la β-LPH origina β-endorfina (31 aminoácidos) y γ-LPH. Dentro de la molécula ACTH está la secuencia de α-MSH (13 aminoácidos) y dentro de la β-LPH está la secuencia de β-MSH (18 aminoácidos). La actividad biológica de la ACTH reside en los aminoácidos 1-24 de la porción N-terminal, el resto le confiere especificidad de especie. Existe un preparado sintético 1-24, el **tetracosáctido** (fig. 49-7).

La hipófisis humana contiene unos 250 μg de ACTH; normalmente, la glándula segrega unos 25 μg al día, si bien lo hace con un ritmo circadiano: máximo por la mañana y mínimo por la tarde.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La molécula de ACTH se fija a receptores específicos de la membrana de las células corticales con una afinidad muy alta (constante de afinidad de 10^{12} M). En presencia de Ca^{2+}, el complejo formado activa el ciclo de fosfoinositoles y la adenililciclasa; la consiguiente fosforilación de proteínas origina: *a)* aumento de la esteroidogénesis y *b)* estimulación de la síntesis de ARN y proteínas celulares, lo que representa un incremento en el tamaño y la actividad de la célula suprarrenal en su conjunto.

En la esteroidogénesis, el sitio metabólico estimulado por la formación del nucleótido cíclico es la rotura oxidativa de la cadena lateral del colesterol, para convertirse en pregnenolona, lo que constituye el paso limitante en la velocidad de síntesis de los diversos esteroides: glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos (v. fig. 52-1). Esta estimulación puede deberse al hecho de que la ACTH favorece la presencia del sustrato, el colesterol, por varios mecanismos; por ejemplo, facilitando la acción de la colesterol-esterasa que origina colesterol libre (reacción cuya enzima es activada al fosforilarse) y estimulando la disponibilidad de colesterol mediante captación a partir de las lipoproteínas plasmáticas.

La ACTH puede actuar sobre otros tejidos, aunque a concentraciones superiores que no son fisiológicas. Puede producir lipólisis en los adipocitos, estimular la captación de aminoácidos y glucosa en la célula muscular y aumentar la pigmentación de la piel en función de la secuencia de α-MSH que contienen su molécula.

La secreción de ACTH está regulada, en primer lugar, por el nivel de cortisol plasmático que actúa principalmente sobre la hipófisis, inhibiendo la actividad de la célula corticotrofa, si bien puede inhibir también sobre el hipotálamo; en segundo lugar, por la acción de la hormona hipotalámica corticoliberina que, segregada en respuesta a diversos estímulos de carácter neurógeno (respuesta a hipoglucemia, dolor, ansiedad, estrés, etc.), estimula la liberación de la ACTH (fig. 49-8). La arginina-vasopresina estimula también la liberación de ACTH.

3. Características farmacocinéticas

La ACTH natural (1-39) y sintética (1-24) no se pueden administrar por vía oral porque son inactivadas en el tubo digestivo. Sus semividas biológicas son de unos 20 min, siendo captadas por los tejidos; una pequeña parte actúa en las suprarrenales y el resto es inactivado en hígado y riñón.

4. Reacciones adversas

Se deben, en su mayor parte, a las acciones glucocorticoides y mineralocorticoides que pueden ocasionar cuando se administra en exceso (v. cap. 52). Por sí misma pueden provocar reacciones alérgicas; el preparado sintético tetracosáctido las produce con menor frecuencia, pero a veces también se observan.

5. Aplicaciones terapéuticas

La ACTH se puede utilizar en muchas de las enfermedades en las que son útiles los glucocorticoides, si bien en conjunto éstos presentan mayores ventajas (v. cap. 52). Existen formas *depot* tanto para la ACTH como para la sintética.

Se utiliza también como método diagnóstico para analizar el estado y la capacidad funcional de la corteza suprarrenal. La respuesta normal a la ACTH excluye la necesidad de una terapéutica diaria de mantenimiento con glucocorticoide, pero ello no predice la capacidad de respuesta al estrés, por lo que en caso de duda el enfermo deberá ser sometido a otros tests funcionales, como el de la hipoglucemia, el de la metirapona o el del CRH.

El aumento de 17-hidroxiprogesterona en respuesta a ACTH facilita el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.

B. CORTICOLIBERINA: HORMONA LIBERADORA DE ACTH

1. Identificación y localización

El factor liberador de corticotropina fue el primero cuya existencia a nivel hipotalámico fue propuesta, pero no se aisló e identificó su estructura hasta 1981. Es un polipéptido de 41 aminoácidos cuya secuencia es idéntica en la rata y en la especie humana (fig. 49-7). Es altamente homólogo de la sanvagina, obtenida de la piel de rana, y de la **urotensina I** aislada en la urófisis de ciertos peces; se ha propuesto para ella el nombre de corticoliberina (CRH, CRF).

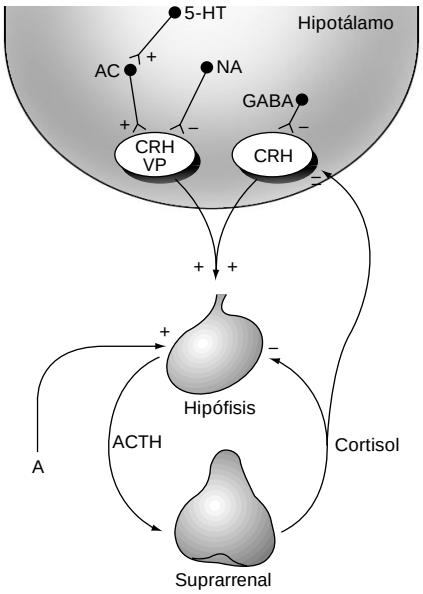


Fig. 49-8. Regulación de la secreción de ACTH y corticoides. A: angiotensina; AC: acetilcolina; ACTH: corticotropina; CRH: corticoliberina; GABA: ácido γ-aminobutírico; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina; VP: vasopresina.

La CRH se forma en neuronas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el núcleo periventricular de la región preóptica-hipotálamo anterior. Estas células proyectan y vierten su neurosecreción en la región de la eminencia media, desde donde, por el sistema porta, la CRH llega a la hipófisis anterior. Algunas neuronas proyectan también a la neurohipófisis. Tiene interés el hecho de que algunas neuronas del núcleo paraventricular al parecer sintetizan simultáneamente vasopresina, la cual actúa sinérgicamente con la CRH y potencia su capacidad de segregar ACTH (fig. 49-8). Pero, además, la CRH se encuentra en otros núcleos del SNC que no tienen función hipofisotropa: núcleo basal de la estría terminal, núcleo central de la amígdala, núcleo parabraquial, núcleo tegmental laterodorsal, células que rodean ciertos núcleos catecolaminérgicos del tronco, núcleos dorsomediales del tálamo e, incluso, neuronas de áreas corticales con apariencia de interneuronas. Las proyecciones desde todos estos núcleos son abundantes tanto en dirección rostral como caudal, y aún no están definidas del todo, pero algunas terminan claramente en núcleos del tronco cerebral. En la médula espinal se han aislado neuronas con CRH en diversas láminas: I y II, V-VII y X. Existe también CRH en tejidos periféricos: en el páncreas, en células secretoras de glucagón y, dentro del epitelio del tracto gastrointestinal, en células de carácter secretor.

La liberación de CRH tiene carácter multifactorial en respuesta a diversos estímulos, pero destacan lógicamente los de carácter estresante cuya finalidad es de incrementar la secreción de ACTH y glucocorticoides. A su vez, y como expresión de la autorregulación, los glucocorticoides inhiben, por una parte, la síntesis y liberación de CRH en el hipotálamo y, por la otra, inhiben la respuesta a la CRH en la hipófisis. La acetilcolina y la 5-HT estimulan la liberación de CRH, mientras que la noradrenalina y el GABA la inhiben (fig. 49-8).

2. Acciones centrales y periféricas

La CRH activa intensamente la secreción de ACTH y otros productos derivados de la POMC presente en las células hipofisarias: MSH y β-lipotropina (v. cap. 24). Esta acción requiere la estimulación de re-

ceptores de membrana y la siguiente mediación de dos tipos de sistemas efectores: el Ca^{2+} y el AMPc, con sus correspondientes procesos proteín-cinasa-dependientes. Estos receptores CRH se encuentran también en otras regiones del cerebro, del sistema simpático e, incluso, de la médula suprarrenal. Esto significa que la CRH no sólo regula la secreción de ACTH sino que modifica directamente otras funciones en modo análogo a lo que se observa en la *respuesta al estrés*; de ahí que se considere la CRH elemento crítico en la expresión de dicha respuesta.

En efecto, la CRH estimula la actividad simpática provocando hiperglucemia, aumento del consumo de O_2 y aumento del gasto cardíaco, reduce o suprime la secreción de LH produciendo una disminución de la función reproductora y de la actividad sexual, deprime la función gastrointestinal, tanto en lo que se refiere a la reducción de la secreción gástrica como del apetito, estimula la actividad respiratoria y provoca cambios en la conducta, estimulando la actividad de vigilia y alerta, y facilitando el aprendizaje de tareas motivadas por estímulos de carácter positivo.

3. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza para valorar la capacidad de respuesta de las células corticotrofas (p. ej., en pacientes que han recibido corticoides o para diferenciar la etiología de un síndrome de Cushing).

BIBLIOGRAFÍA

Barbieri RL. Clinical applications of GnRH and its analogues. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 30-34.

Blethen S. Monitoring growth hormone treatment: safety considerations. *Endocrinologist* 1996; 6: 369-374.

Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 18-22.

Carrera-Hueso FJ, Carrera-Hueso JA, Llorente I. Aplicaciones terapéuticas de la octreótida. *Med Clin* 1996; 106: 505-516.

Díez JJ. Lanreótida: una nueva opción terapéutica en la acromegalia. *Med Clin* 1996; 107: 257-269.

European multicentre study group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double blind, multicentre study. *BMJ* 1991; 302: 1367-1371.

Filicori M. Gonadotrophin-releasing hormone agonist. A guide to use and selection. *Drugs* 1994; 48: 41-58.

Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone analogs in ovulation induction: current status and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2413-2416.

Frohman LA. Diseases of the anterior pituitary. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism,* 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1995.

Howard AD, Feighner SD, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.

Kemp SF. Growth hormone therapeutic practice: dosing issues. *Endocrinologist* 1996; 6: 231-237.

Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Eng. J Med* 1996; 334: 246-253.

Leal JA, Gordon K, Danforth DR, Williams RF, Hodgen GD. Antide: a «third» generation GnRH antagonist with minimal antagonist release. *Drugs Fut* 1991; 16: 529-537.

Molitch ME. Neuroendocrinology. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism,* 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1995.

Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. *Annu Rev Med* 1994; 45: 407-420.

Pereira JL, García-Luna PP, Leal-Cerro A, et al. Bromocriptina de administración prolongada y de administración repetible en el tratamiento prolongado de los prolactinomas. *Med Clin* 1994; 103: 59-64.

Powrie J, Weissberger A, Sönksen P. Growth hormone replacement therapy for growth hormone deficient adults. *Drugs* 1995; 49: 656-663.

Quigley MM. Drugs in the treatment of female infertility: recent advances. *Drugs* 1986; 32: 169-177.

Reichlin S. Neuroendocrinology. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology,* 8.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1992.

Saenger P. Oral growth hormone secretagogues —Better than Alice in Wonderland's growth elixir? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2773-2775.

Schill WB, Michalopoulos M. Treatment of male fertility disturbances: current concepts. *Drugs* 1984; 28: 263-280.

Shalet SM, Rahim A, Toogood AA. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 287-290.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-909.

50

Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales

J. A. Amado y *J. Flórez*

I. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Diferenciación gonadal y sexual

La existencia de hormonas gonadales en un individuo y su concentración en un momento determinado de su vida constituyen un marco de referencia que, en condiciones fisiológicas, se halla establecido por los mecanismos de diferenciación sexual. La determinación del sexo y la diferenciación sexual son procesos secuenciales que implican, de manera sucesiva, el establecimiento del *sexo genético* o cromosómico del cigoto en el momento de la concepción, la determinación del *sexo gonadal* o primario en respuesta al sexo genético y la regulación por parte del sexo gonadal de la diferenciación del aparato genital que define al *sexo fenotípico.* El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, específicos de cada sexo, en la época de la pubertad refuerza la expresión fenotípica del dimorfismo sexual.

La determinación del sexo está íntimamente relacionada con el control del desarrollo del sexo gonadal o primario, es decir, de los ovarios o los testículos, y la diferenciación sexual depende de los sucesos que ocurran después de la organogénesis gonadal. Estos procesos están regulados por no menos de 30 genes localizados en los cromosomas sexuales o autosomas, los cuales actúan mediante diversos mecanismos, como los factores de organización, las hormonas esteroideas gonadales, ciertas secreciones peptídicas y receptores tisulares específicos. Tanto el embrión masculino como el femenino poseen órganos primarios comunes e indiferenciados que siguen una tendencia inherente hacia la feminización, a menos que en su desarrollo sean interferidos por factores masculinizantes de diversa naturaleza, es decir, un ovario se diferencia como tal a menos que la gónada embrionaria indiferente sea desviada por un factor organizador del testículo, el cual es regulado por el cromosoma Y. Más aún, la diferenciación femenina de las estructuras somáticas sexuales (el tracto genital interno y externo) es independiente de la existencia de las hormonas gonadales y aparecerá siempre que no existan testículos, aun cuando no existan ovarios. Por consiguiente, el dimorfismo sexual del fenotipo, derivado de la diferenciación sexual, está mediado por el testículo fetal y sus secreciones hormonales, no por el ovario. La diferenciación masculina si existen testículos surge a pesar de que el feto se encuentra en un ambiente rico en estrógenos y gestágenos de origen placentario.

La principal función del cromosoma Y es dirigir la gónada embrionaria bipotencial e indiferenciada hacia la diferenciación como testículo y asegurar la espermatogénesis. La organización testicular se origina hacia los 45 días de la gestación, a diferencia del ovario que no sale de su etapa indiferenciada hasta los 3 meses. Las primeras células específicas del varón que se diferencian son las células de Sertoli, que rodean las células germinales. Estas células obligatoriamente han de tener la dotación cromosómica Y. La siguiente diferenciación de las células de Leydig (hacia los 60 días) parece que está bajo el control de las células de Sertoli. Estas células germinales no dirigen la diferenciación gonadal; sólo toman la forma de la gónada en la que se encuentran (oocitos en el ovario normal y espermatogonias en el testículo normal).

Los genes WT1, codificador de la proteína del tumor de Wilms, y SF1, codificador del factor esteroidogénico 1, son esenciales para el desarrollo de la gónada indiferenciada.

Posteriormente, en la diferenciación hacia testículo desempeña un papel esencial el gen SRY *(sex determining region of Y)* del cromosoma Y. La proteína SRY tiene una secuencia central de 80 aminoácidos homóloga a las proteínas HMG *(high mobility group),* que se fija al ADN y actúa como un factor de transcripción. También resulta esencial para la diferenciación hacia testículo un gen del cromosoma 17, el SOX9, que también codifica una proteína HMG, la cual es potenciadora de los efectos de la proteína SRY. Además, en la diferenciación hacia ovario es necesaria la actuación de un gen del cromosoma X, el DAX1, que pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas.

Conseguida la diferenciación testicular, las células de Sertoli segregan, entre otros elementos, la sustancia inhibidora del conducto de Müller, una glucoproteína que funciona como secreción paracrina, que avanza por difusión y disuelve el conducto. Esta proteína pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante β, es similar a la inhibina y su gen se ha localizado en el cromosoma 19. Las células de Leydig comienzan a sintetizar testosterona a las 9 semanas, al tiempo que aparecen en ellas receptores para las gonadotropinas hCG y LH (v. cap. 49).

Aunque la involución mülleriana no depende de la testosterona, la estimulación de los conductos de Wolff para que se diferencien en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales depende de la existencia de testosterona y de receptores androgénicos. Curiosamente, el gen responsable de la síntesis de receptores androgénicos está localizado en el cromosoma X. En cambio, la diferenciación de los genitales externos masculinos y del seno urogenital se debe a la dihidrotestosterona, derivado activo producido por la enzima 5α-reductasa. La próstata y las glándulas bulbouretrales provienen del seno urogenital y su diferenciación está mediada también por la dihidrotestosterona. Las máximas concentraciones de testosterona fetal (200-600 ng/dl) se alcanzan a las 16 semanas de gestación, y son comparables a las del adulto. Entre las semanas 16.ª y la 20.ª cae la testosterona a 100 ng/dl, y tras la 24.ª semana, la concentración es mínima y similar a la de la fase prepuberal. Durante la diferenciación sexual masculina, la hCG segregada en el sincitiotrofoblasto estimula la secreción de testosterona. Pasado el período crítico de diferenciación sexual, las gonadotropinas hipofisarias mantendrán el crecimiento y la función del testículo fetal. La LH hipofisaria actúa concertadamente con la hCG para promover el crecimiento normal del pene y del escroto ya diferenciados, y el descenso de los testículos.

En ausencia de cromosoma Y, el primordio gonadal tiene una tendencia inherente a desarrollarse como ovario, siempre que existan células germinales y pervivan. Este estado indiferente persiste en el feto femenino hasta varias semanas después que el masculino haya iniciado la organogénesis testicular. Hacia la 12.ª semana de gestación, las células intersticiales del primordio ovárico muestran signos de esteroidogénesis, si bien el feto aún se encuentra bañado en estrógenos de origen placentario. El ovario, a diferencia del testículo, no influye en la diferenciación sexual del tracto genital femenino, que sigue su curso para que se desarrollen las trompas de Falopio y el útero a partir de los conductos de Müller e involucionen los conductos de Wolff. Posteriormente, se desarrollan los genitales externos femeninos, sin que sea precisa la mediación estrogénica fetal.

La unidad gonadotrópica hipotálamo-hipofisaria, descrita en el capítulo anterior y responsable de la secreción pulsátil y variable de la GnRH hipotalámica y de la FSH y LH hipofisarias, madura ya en la vida fetal, sufre un aletargamiento en la infancia y la niñez, y se reactiva al comienzo de la pubertad. El patrón de la secreción de FSH y LH varía según el sexo. El varón segrega FSH y LH de forma pulsátil, pero relativamente constante (secreción tónica), mientras que en la mujer la secreción continúa siendo pulsátil, pero además cíclica, con aumentos preovulatorios que ocasionan la ovulación. De nuevo, la tendencia natural es desarrollar un patrón hipotalámico femenino de secreción que origine variaciones cíclicas de gonadotropinas. En ciertas especies, la existencia de andrógenos en los días próximos al nacimiento convierte el patrón femenino en masculino, perdiéndose ya su potencial para desarrollar un ritmo cíclico. Sin embargo, en la especie humana no ocurre así, ya que fetos femeninos expuestos a dosis altas de andrógenos continuarán mostrando después el patrón femenino de secreción gonadotrópica.

2. Biosíntesis y secreción de las hormonas gonadales

Las hormonas gonadales, cuando se sintetizan, presentan aspectos comunes que posteriormente se diversifican según el tejido y los mecanismos en que se llevan a cabo para producir los tres tipos de esteroides: andrógenos, estrógenos o gestágenos. El precursor de todos ellos es el colesterol, el cual es formado intracelularmente a partir de radicales acetato o es incorporado por las células y utilizado en las mitocondrias. En este caso, el colesterol sufre la rotura de la cadena lateral y se transforma en pregnenolona (fig. 50-1), que es la reacción limitante de la velocidad de síntesis. Esta reacción es AMPc-dependiente; el AMPc es inducido por la interacción de la LH o de la hCG con sus receptores específicos (v. cap. 49, II, A, 2.3.).

A partir de la pregnenolona, la síntesis puede seguir dos vías, la Δ^4 o la Δ^5, de acuerdo con la posición en que se va a mantener la instauración de la molécula esteroidea (fig. 50-1).

2.1. Síntesis de andrógenos

En las células de Leydig del testículo, la síntesis sigue la vía Δ^5: la pregnenolona se convierte en 17α-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona, androstenodiol y testosterona. El estímulo proviene de la LH segregada por la hipófisis; la testosterona circulante, a su vez, ejerce una acción negativa sobre la GnRH hipotalámica y la LH hipofisaria. Los andrógenos son sintetizados también en otros órganos, como ovario, corteza suprarrenal y placenta, en la forma de precursores que posteriormente se convierten en andrógenos activos en los tejidos periféricos: hígado, piel y tejido adiposo. En la corteza suprarrenal, los proandrógenos son la deshidroepiandrosterona y la androstenodiona.

El testículo produce diariamente 2,5-10 mg de testosterona en el hombre adulto, originando unos niveles plasmáticos de 350-1.000 ng/dl, que fluctúan de forma circadiana. En el adulto castrado, los niveles son de 45 ng/dl, en los varones impúberes, 6-7 ng/dl; en mujeres, los andrógenos producidos por el ovario y las suprarrenales alcanzan 0,25 mg, siendo los niveles plasmáticos de 15-65 ng/dl.

En los tejidos andrógeno-dependientes, la testosterona es reducida por la 5α-reductasa a dihidroxitestosterona (DHT) en el retículo endoplásmico y el núcleo. La DHT es 1,5-2,5 veces más potente que la testosterona, pero su concentración plasmática es muy baja: 35-75 ng/dl.

2.2. Síntesis de estrógenos

En las células de la granulosa del ovario, durante la fase folicular, la pregnenolona formada a partir del colesterol sigue también la vía Δ^5 para formarse 17α-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona, la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide con pérdida de C19, para convertirse en el estrógeno 17β-estradiol; en el ovario, una pequeña parte de éste se convierte en estrona, pero en hígado, piel, tejido graso, músculo, endometrio e hipotálamo, la conversión en estrona es muy abundante. En la fase folicular, la FSH es el estímulo de la secreción 17β-estradiol tras la interacción con sus receptores de la granulosa. En la fase lútea persiste la secreción de 17β-estradiol a partir de la producción de androstenodiona y testosterona en las células tecales estimuladas por la LH; los andrógenos difunden a las células de la granulosa, donde sufren la aromatización correspondiente.

Las mujeres premenopáusicas producen 17β-estradiol de forma variable a lo largo del ciclo: de 100 a 600 μg/día, lo que origina unos niveles plasmáticos que oscilan desde un mínimo de 50 pg/ml a un máximo preovulatorio de 250-300 ng/ml.

También se segregan estrógenos en el testículo, en pequeñas cantidades por aromatización de una pequeña fracción de testosterona, y en la placenta. La síntesis en la placenta es abundante, a partir principalmente del sulfato de deshidroisoandrosterona que se forma en la bien desarrollada corteza suprarrenal del feto.

2.3. Síntesis de progesterona

Durante la fase folicular del ciclo se sintetiza la progesterona en muy pequeña cantidad en las células foliculares; después de la ovulación, el cuerpo lúteo la produce y

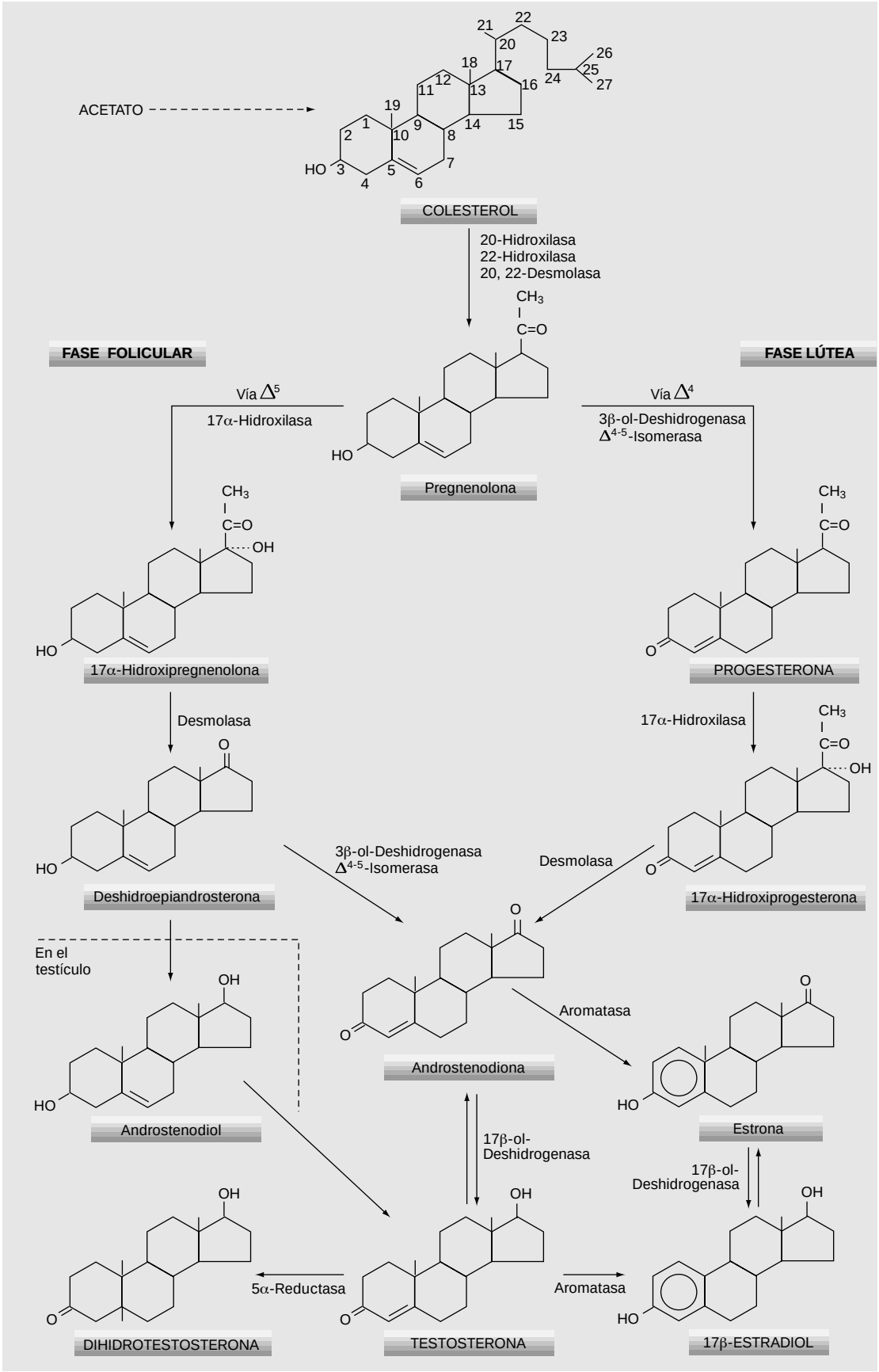


Fig. 50-1. Biosíntesis de las hormonas gonadales.

segrega en grandes cantidades. Para ello, la pregnenolona sigue la vía Δ^4, por lo que se convierte en progesterona y 17α-hidroxiprogesterona, bajo la acción estimulante de la LH. Durante las primeras semanas del embarazo, la progesterona se forma principalmente en el cuerpo lúteo, bajo la acción estimulante de la hCG, pero después lo hace en la placenta cuyas células trofoblásticas captan con enorme avidez las lipoproteínas LDL (v. cap. 55), las internan, hidrolizan los lípidos y utilizan el colesterol resultante para convertirlo en pregnenolona y progesterona. Ésta se forma también en la corteza suprarrenal.

La producción de progesterona es de 2-3 mg/día antes de la ovulación y de 20-30 mg/día durante la fase lútea. Los niveles sanguíneos de progesterona son de 1 ng/ml en mujeres impúberes, mujeres en fase folicular y en varones, y ascienden a 5-20 ng/ml en la fase lútea; en el momento del parto llegan hasta 100-200 ng/ml.

3. Receptor esteroideo: conceptos generales

Las hormonas esteroideas penetran en las células por difusión (fig. 50-2); en sus células diana, es decir, las que son sensibles a la hormona, el esteroide se une a macromoléculas receptoras de manera específica y con gran afinidad, las cuales se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. Son los receptores de tipo esteroide que se explican en el capítulo 3 (VI, fig. 3-22). La fijación del complejo receptor-esteroide a los sitios aceptores del núcleo modifica la expresión génica. Entre los efectos resultantes de las interacciones esteroide-receptor se encuentran la transcripción del ARNm precursor, su procesamiento y translación a proteínas específicas que modifican la función, el crecimiento y la diferenciación de las células. Una vez que el complejo receptor-esteroide ha interactuado con los sitios aceptores del núcleo, sufre reacciones que terminan por desocupar el receptor, que es reciclado, y eliminar el esteroide de la célula.

Los receptores de cada hormona esteroidea son estructuralmente distintos y se encuentran a concentraciones muy diferentes en sus respectivas células, desde el 0,1 % para receptores progesterónicos hasta el 0,001 % para receptores aldosterónicos, pero presentan algunos rasgos comunes que permiten sugerir que se trata de una clase especial de proteínas reguladoras: *a)* poseen un sitio determinado para la fijación de la hormona y otro sitio diferente con alta afinidad por el ADN; *b)* tienden a agregarse en un medio de baja fuerza iónica para formar dímeros o tetrámeros de subunidades, y *c)* la unión a la hormona incrementa la afinidad por el núcleo.

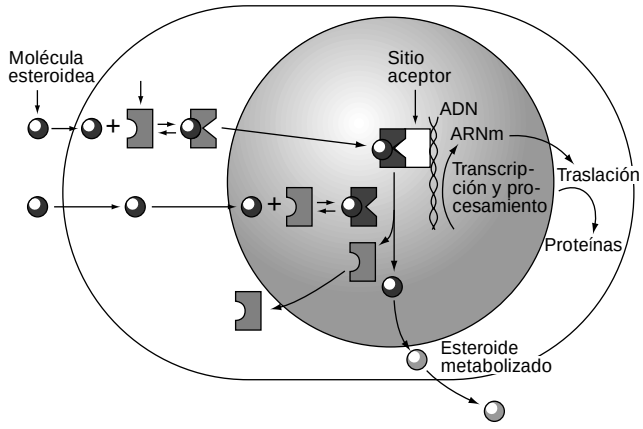


Fig. 50-2. Modelo general de la interacción entre una molécula esteroidea con su receptor y sus consecuencias.

Los receptores esteroideos pueden constar de diversas subunidades y mostrar grados distintos de asociación según si el esteroide está unido o no y según si progresa hacia el núcleo o permanece en el citoplasma. Una manera de detectar estos cambios en la asociación de subunidades es la ultracentrifugación en gradiente de sacarosa, en condiciones de alta (0,3 M ClK) o baja (no ClK) fuerza iónica. En el primer caso, las constantes de sedimentación suelen ser de 3,5 S a 4 S; en el segundo de 6 S a 10 S. Un coeficiente alto de sedimentación en ambiente de fuerza iónica baja indica que se ha formado un complejo que contiene, por lo menos, una subunidad fijadora de hormona.

II. ESTRÓGENOS

1. Características químicas

1.1. Con estructura esteroidea

El principal producto es la hormona natural **17β-estradiol,** cuyos metabolitos son la **estrona** y el **estriol** (fig. 50-3). Poseen 18 C y es característica específica la existencia de un anillo aromático o fenólico en A, y la carencia del grupo metilo en el C19. Otros esteroides naturales son los obtenidos de la orina de caballo y yegua: **equilina** y **equilenina.** Existen también ésteres de estradiol (**valerato** y **succinato**) para administración oral, y otros ésteres en suspensión acuosa u oleosa para administración intramuscular *depot:* **cipionato, propionato, valerato** y **fosfato.**

Una forma moderna de administración de estradiol son los *parches transdérmicos* de estradiol, de superficies y contenidos diversos, que liberan lentamente la hormona y consiguen mantener niveles estables en plasma.

Los estrógenos sintéticos con estructura esteroidea resisten más que el estradiol la metabolización hepática, por lo que se administran por vía oral. Los más importantes poseen un grupo etinilo en C17: **etinilestradiol, mestranol,** que en el organismo se desmetila y se convierte en etinilestradiol, y **quinestrol.**

Los **estrógenos conjugados** son una combinación de las sales sódicas de los ésteres sulfato de la estrona y equilina, similares a los eliminados en la orina de yegua embarazada, que se pueden administrar por vía oral.

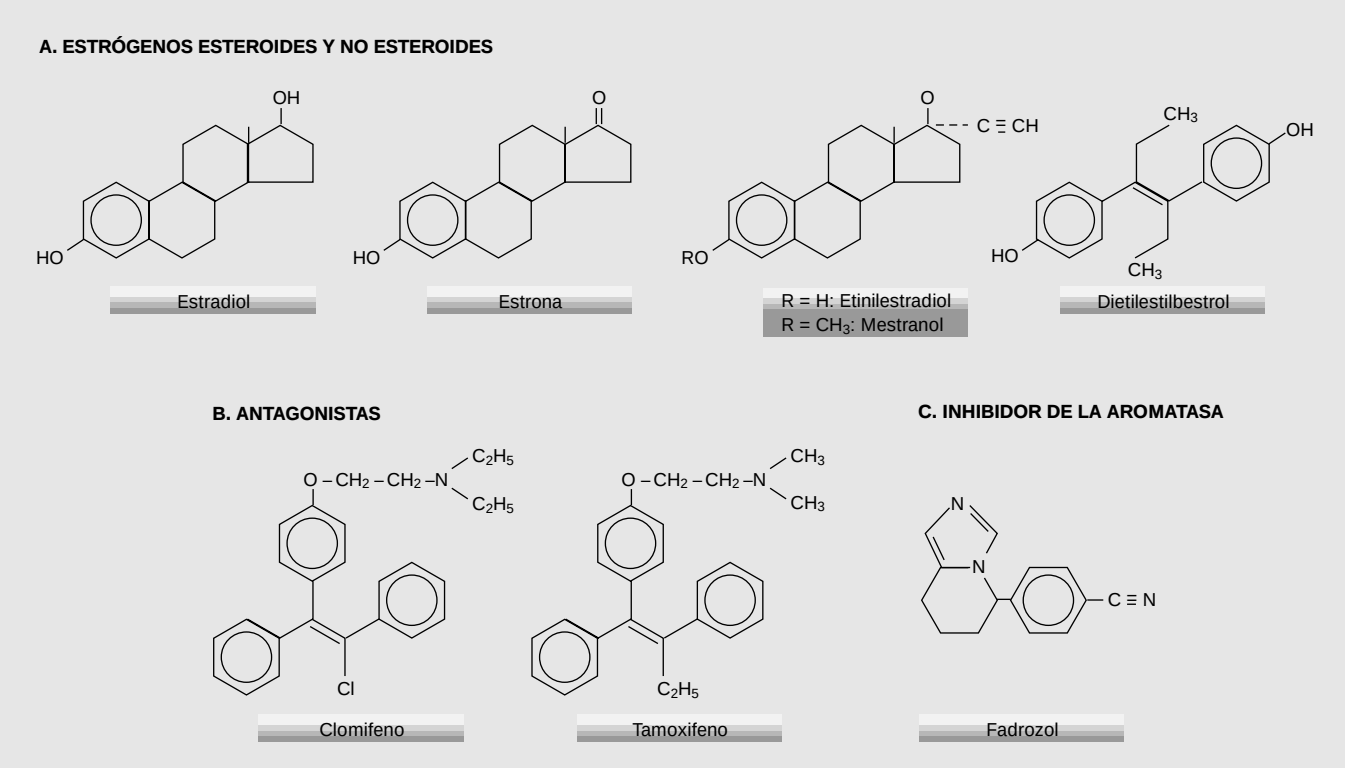


Fig. 50-3. Estructura química de estrógenos naturales y sintéticos, antiestrógenos e inhibidor de la aromatasa.

La **tibolona** carece de estructura estrogénica, pero posee actividad estrogénica (v. V, 1 y 3, y fig. 50-4).

1.2. Con estructura no esteroidea

Ciertos derivados estilbénicos poseen intensa actividad estrogénica; en su configuración *trans* muestran una relación estructural con el estrógeno que explica su capacidad para interactuar con el receptor estrogénico. Los principales son el **dietilestilbestrol** y el **clorotrianiseno;** a partir de este último surgieron los fármacos con capacidad para actuar como *antagonistas* sobre el receptor estrogénico (v. III): **tamoxifeno, clomifeno** (fig. 50-3) y **taloxifeno.**

2. Receptor estrogénico

En ausencia de estrógenos, los receptores se encuentran predominantemente, pero no de forma exclusiva, en el citoplasma con un valor de 8 S en gradientes hipotónicos (PM: 360.000) y de 4 S en gradientes hipertónicos (PM: 80.000). El número de receptores es de unos 10.000 por célula, mostrando el 17β-estradiol una alta afinidad (0,1 nM); en cambio, la estrona y el estriol presentan menor afinidad, lo que facilita su disociación del receptor y ello explica su menor actividad. En el receptor estrogénico se han identificado dos dominios de activación de la transcripción. El dominio AF-1 reside en la parte aminoterminal de la molécula y no necesita fijar estrógeno para iniciar la transcripción génica. El dominio AF-2 reside en la porción carboxiterminal donde se fijan los estrógenos (v. fig. 3-22). El complejo receptor-estrógeno cambia las características del receptor y, una vez introducido en el núcleo, permite la unión de una larga serie de factores de transcripción intermedios (proteínas coactivadoras) que inician la transcripción génica. Recientemente se ha descrito la existencia de un segundo receptor estrogénico, lo que añade más complejidad al mecanismo de acción de los estrógenos.

3. Acciones fisiofarmacológicas de los estrógenos

3.1. Sobre el sistema reproductor

Como consecuencia de la activación de los receptores específicos situados en los correspondientes órganos, los estrógenos estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y controlan su ciclo reproductivo. En la pubertad promueven el crecimiento y el desarrollo de útero, vagina, vulva y trompas de Falopio y favorecen el desarrollo mamario al provocar el crecimiento de los conductos, de la estroma y la deposición de grasa. Favorecen el crecimiento óseo y la especial configuración y moldeado del cuerpo femenino, si bien facilitan el cierre de las epífisis.

A lo largo del ciclo fértil femenino, las variaciones cíclicas de estrógenos ocasionan los cambios característi-

cos en los órganos genitales: la proliferación de la mucosa uterina y vaginal, el aumento de la secreción del cuello y la turgencia de las mamas; la caída en la concentración de estrógenos provoca la atrofia y la necrosis de la mucosa uterina, que se desprende. Todos estos efectos serán completados por los propios de la progesterona.

Los estrógenos actúan sobre el SNC, donde se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos que se distribuyen por núcleos especiales. La región basal medial hipotalámica es un sitio particularmente rico en receptores estrogénicos, donde los estrógenos actúan modificando la frecuencia pulsátil de la GnRH en los términos indicados en el capítulo 49 (v. II, 3). La disminución de estrógenos, por ejemplo por ovariectomía, incrementa la secreción pulsátil de GnRH y de FSH y LH, pero el aumento de estrógenos produce acciones más complejas ya que éstos influyen también directamente sobre las células gonadotrofas de la hipófisis, que también poseen receptores estrogénicos. El estradiol inhibe, por una parte, la secreción de FSH, al igual que lo hace la proteína inhibina, de origen ovárico y testicular; también inhibe la secreción de LH (*feed-back* negativo), pero, por otra parte, el aumento progresivo de estradiol durante la fase folicular termina facilitando la secreción de GnRH hipotalámica, necesaria para provocar la secreción de LH, o es posible que se limite a sensibilizar las células hipofisarias para que respondan mejor a la GnRH y segreguen abundante LH (*feed-back* positivo). Esta acción, sin embargo, sólo se aprecia con concentraciones fisiológicas; dosis elevadas y mantenidas de estrógenos consiguen inhibir no sólo la secreción de FSH sino también la de LH, impidiendo la ovulación.

Los estrógenos, además, estimulan la síntesis de receptores de progesterona en el hipotálamo, al que preparan para la acción siguiente de la progesterona.

La acción de los estrógenos en el SNC no se limita a regular la secreción de GnRH. En especies inferiores, al menos, la implantación de estrógenos en el hipotálamo de animales castrados restaura la conducta sexual normal, aun cuando no se modifiquen los cambios atróficos causados por la castración.

3.2. Efectos metabólicos y cardiovasculares

Los estrógenos presentan cierta actividad anabólica que se traduce en retención de nitrógeno, sal y agua, con tendencia a la formación de edemas. En la etapa premenopáusica, el estrógeno bloquea la actividad de las citocinas implicadas en la resorción ósea, lo cual explica la pérdida de masa ósea que se produce a partir de la menopausia (v. cap. 59).

A dosis *suprafisiológicas,* como las que se usan en los preparados anticonceptivos, reducen la tolerancia a la glucosa, sobre todo si el páncreas tiene menor capacidad de segregar insulina. Aumentan los triglicéridos del plasma, en especial de las VLDL, si bien pueden reducir los niveles de colesterol en las LDL (v. cap. 55). Aumentan las proteínas plasmáticas que fijan los esteroides (testosterona, estrógenos y cortisol), la tiroxina, el hierro y el cobre. Incrementan también la fracción no fijada de cortisol. Reducen la capacidad secretora del hígado para ciertos iones orgánicos y pueden incrementar la síntesis de enzimas y favorecer la retención de bilirrubina. Se modifica la composición de la bilis, lo que puede originar colelitiasis. Incrementan la síntesis de renina y angiotensina, y favorecen la secreción de aldosterona. Favorecen también la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y el plasminógeno, y disminuyen la actividad de la antitrombina III (v. cap. 46).

A dosis estrictamente *sustitutivas,* como las que se usan en el tratamiento del hipogonadismo o en la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre el aparato cardiovascular. Este efecto se debe a múltiples mecanismos. Los estrógenos elevan el HDL-colesterol y los triglicéridos, pero bajan el LDL-colesterol y la lipoproteína α. La adición de progestágenos bloquea la elevación del HDL-colesterol. De todas maneras, la mejoría del perfil lipídico sólo explica el 30 % de los efectos beneficiosos que los estrógenos ocasionan sobre el aparato cardiovascular en estas condiciones. Los estrógenos a estas dosis aumentan la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio vascular, mientras que reducen la producción de tromboxano A_2 en las plaquetas y de endotelina. Los gestágenos interfieren en los efectos sobre el óxido nítrico. Los estrógenos en mujeres posmenopáusicas mejoran la sensibilidad a la insulina y previenen la elevación del fibrinógeno y del factor inhibidor de la activación de la plasmina, pero también bajan la antitrombina III y elevan los factores VII y X, lo que los hace neutros desde el punto de vista de la coagulación (v. cap. 46). Además, tienen un efecto bloqueante de los canales del calcio y, en cambio, abren los canales del potasio, tienen efecto antioxidante y facilitan la formación de colaterales. Por todo ello mejoran el riesgo cardiovascular.

4. Características farmacocinéticas

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, incluidas la piel y la vagina, pero los estrógenos naturales por vía oral sufren rápida inactivación intestinal y hepática por la acción de la 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, produciendo un elevado índice estrona/estradiol; por ello, su biodisponibilidad oral es muy baja y no resulta eficaz esta vía. En cambio, por vía transcutánea o vaginal alcanzan niveles de estradiol en el intervalo de la fase folicular normal, con menor elevación de la estrona. Los estrógenos sintéticos, tanto esteroides como no esteroides, se metabolizan lentamente y por ello se emplean por vía oral. Determinados ésteres arilo y alquilo retrasan extraordinariamente la absorción parenteral; su acción se inicia lentamente, pero llega a durar varias semanas (valerato y cipionato de estradiol).

Los estrógenos naturales se fijan en el plasma a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales.

En el hígado, el estradiol se oxida en estrona y estriol; todos ellos sufren conjugaciones para convertirse en glucurónidos (C3 y C16) y en sulfatos (C3), reduciendo así su actividad y facilitando su eliminación biliar y urinaria; en el intestino, el glucurónido se puede hidrolizar y el estrógeno se reabsorbe.

El etinilestradiol y los estilbenos se metabolizan lentamente en el hígado por mecanismos parecidos. Pero los estilbenos pueden sufrir procesos de oxidación con formación de reactivos intermedios de tipo semiquinona y quinona, que pueden ser responsables de su acción teratógena y carcinógena.

La metabolización de los estrógenos es estimulada por diversos inductores, entre los que destacan los barbitúricos y la rifampicina.

5. Reacciones adversas

Su aparición y su intensidad dependen de varios factores: *a)* dosis fisiológicas o sustitutivas y dosis suprafisiológicas; *b)* duración del tratamiento, que puede ser por períodos cortos o prolongados; *c)* administración exclusiva de estrógenos o administración conjunta o seguida de gestágenos, y *d)* sexo de la persona que recibe la medicación.

En la *terapéutica sustitutiva,* las reacciones más frecuentes son las náuseas (6-10 %), los vómitos, que no quitan el apetito y ceden tras 1-2 semanas de tratamiento; se pueden evitar iniciando el tratamiento con dosis pequeñas. La hiperplasia endometrial aparece en el 12 %, con sangrado uterino anormal, si el estrógeno se administra de forma continuada y no asociado a un gestágeno; por ello es recomendable administrar los estrógenos de modo cíclico (21-25 días/mes), adicionando gestágenos en los días 16-25. Esta hiperplasia es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma de endometrio. Su utilización en pacientes con endometriosis o miomas uterinos puede acelerar su evolución. En el 12 % de las pacientes aparecen tensión e hipersensibilidad en las mamas. Pueden acelerar la evolución de los melanomas y aumentar el riesgo de litiasis biliar. Su uso está contraindicado en pacientes con cáncer de mama sensible a estrógenos o con cáncer de endometrio.

Dosis altas, como las que se emplean en el tratamiento de algunos cánceres de mama, producen náuseas de modo constante; si hay metástasis óseas, pueden provocar hipercalcemia. En el tratamiento del cáncer de próstata causan náuseas, ginecomastia y episodios de sofoco.

El dietilestilbestrol administrado a mujeres durante el primer trimestre del embarazo provoca modificaciones en el aparato genital de los fetos, que aparecerán varios años después del tratamiento: en las hijas, adenocarcinoma de vagina, adenosis vaginal y erosiones del cuello uterino; en los hijos pueden aparecer quistes de epidídimo, criptorquidia y testículos hipoplásicos.

En la *terapéutica relacionada con la acción anticonceptiva,* las reacciones adversas pueden ser más intensas; se estudian más adelante en este capítulo (v. IX).

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Insuficiencia ovárica que cursa con deficiencia estrogénica. Puede deberse a trastornos hipotálamo-hipofisarios u ováricos. Puede ocurrir desde antes del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, durante el período fértil de la mujer o, fisiológicamente, cuando se alcanza el período climatérico. La terapia hormonal ovárica sustitutiva es diferente si la mujer tiene útero o no. Si no tiene útero, pueden administrarse estrógenos solos, pero si la mujer tiene útero, la administración prolongada de estrógenos produce hiperplasia endometrial y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, por lo que es obligatorio asociar gestágenos para impedir este fenómeno. Todas las mujeres hipogonadales deben recibir terapia sustitutiva al menos hasta la edad teórica de la menopausia. En el período posmenopáusico deben recibir tratamiento las que presentan síntomas menopáusicos u osteoporosis, si no tienen contraindicaciones. Otras posibles indicaciones son la hipercolesterolemia y el hiperparatiroidismo primario asintomático.

Para desarrollar los caracteres sexuales secundarios en las jóvenes el tratamiento se inicia a los 13-14 años (dependiendo de los datos clínicos y hormonales), primero con dosis pequeñas de estrógenos, que luego aumentan hasta dosis plenas, para finalmente asociar gestágenos. Cuando al hipogonadismo se asocia insuficiencia suprarrenal, puede ser necesario añadir pequeñas dosis de andrógenos para que se desarrolle el vello pubiano.

En una mujer adulta, la dosis media recomendada de estrógenos es de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados o sus equivalentes (0,02 mg/día de etinilestradiol, 1 mg/día de 17β-estradiol micronizado o un parche de 50 μg de 17β-estradiol cada 3 días y medio). A estas dosis, los estrógenos ejercen efectos beneficiosos en la prevención de la osteoporosis y de la cardiopatía isquémica, aunque pueden aumentar algo el riesgo de cáncer de mama, por lo que es obligatoria una revisión periódica de la mama. Para las mujeres con útero, los estrógenos deben asociarse siempre a gestágenos, prefiriéndose aquéllos con menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, aunque es probable que los gestágenos de última generación, carentes de efectos androgénicos, también sean adecuados (v. V). Existen diversas pautas. La pauta más tradicional asocia los estrógenos administrados los días 1 al 25 de cada mes con progestágenos (5-10 mg/día de medroxiprogesterona o 200 mg/día de progesterona micronizada) administrados los días 12 o 14 al 25. Al suspender la medicación se produce una hemorragia uterina, aunque también pueden aparecer síntomas menopáusicos, por lo que otra pauta combina estrógenos diariamente con progestágenos los días 1 al 12 o 14 de cada mes. En mujeres posmenopáusicas, la utilización de gestágenos 14 días cada 3 meses ha demostrado que previene la hiperplasia endometrial causada por estrógenos de administración diaria. También

ha demostrado su eficacia en este sentido una pauta que combina estrógenos diarios con medroxiprogesterona (2,5 mg/día) *de forma continua.* La asociación de gestágenos no impide los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso, pero puede atenuar algo sus efectos sobre el aparato cardiovascular (v. 3.2). Para la utilización de tibolona en mujeres posmenopáusicas, véase V. La vaginitis atrófica de la mujer posmenopáusica puede ser tratada con estrógenos en aplicación tópica, aunque también se pueden absorber por esta vía.

Si no se pueden administrar estrógenos por la existencia de tumores estrógeno-sensibles, los síntomas vasomotores de la menopausia pueden mejorar con gestágenos y la osteoporosis con otras medidas (v. cap. 57).

b) Hemorragia funcional uterina. Es preciso determinar en primer lugar si se debe a una preponderancia estrogénica o gestágena; en el primer caso, se requerirán gestágenos y, en el segundo, estrógenos, para restaurar el buen funcionamiento del endometrio, aunque lo más práctico es combinar el estrógeno con el gestágeno, tal y como se encuentran en las fórmulas anticonceptivas.

c) Dismenorrea. Si no se alivia sintomáticamente con analgésicos, puede ser preciso controlar la ovulación, lo que se consigue con estrógenos, y mejor si se asocian gestágenos (v. fórmulas anticonceptivas).

d) Cáncer de próstata andrógeno-dependiente. A dosis elevadas, los estrógenos inhiben la secreción de LH y, por lo tanto, la secreción de testosterona. Si el tumor contiene células ricas en receptores a la 5α-DHT, los estrógenos consiguen reducir el tamaño, pero una buena alternativa puede ser la administración de análogos de GnRH, o de antagonistas de testosterona (v. caps. 49, II, B, 6 y 62, V y el apartado VIII del presente capítulo).

e) Cáncer de mama. Véase el capítulo 62, V.

III. ANTIESTRÓGENOS

1. Características químicas

Los antiestrógenos más conocidos son el **clomifeno** y el **tamoxifeno.** Ambos son derivados del trifeniletileno, análogos del clorotrianiseno que, a su vez, deriva del dietilestilbestrol (fig. 50-3). En fase de ensayo clínico se encuentra el **raloxifeno.**

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Son agonistas parciales de los estrógenos. Muestran esta actividad en algunos modelos experimentales; en la especie humana muestran la actividad agonista parcial en algunos tejidos, mientras que en otros predomina su actividad antagonista. Los antiestrógenos se unen al receptor y compiten con el estradiol por los puntos de unión. La formación del complejo receptor-antiestrógeno impediría la fijación de las proteínas coactivadoras al complejo, lo que bloquearía la actividad de los estrógenos naturales.

El efecto agonista de los antiestrógenos al parecer se debe en algunos casos a activación del dominio AF-1 del receptor. Recientemente se ha demostrado que el raloxifeno, un fármaco que contrarresta la acción de los estrógenos en la mama y el útero, pero que tiene efectos estrogénicos en el hueso, se fija a un complejo de proteínas diferente del receptor de los estrógenos, que al unirse a los denominados elementos de respuesta del raloxifeno del ADN, es capaz de activar la respuesta de determinados genes estrógeno-dependientes (p. ej., el TGF-β3 de los osteoblastos). Este mismo efecto lo tiene un metabolito normal del estradiol, el 17-epiestriol.

En consecuencia, antagonizan la acción de los estrógenos endógenos, lo que tiene clara utilización como mecanismo favorecedor de la ovulación y como medio de bloquear el crecimiento de tumores estrógeno-dependientes.

3. Clomifeno

3.1. Acciones farmacológicas

Puesto que el clomifeno bloquea la señal estrogénica inhibidora en el eje hipotálamo-hipofisario, incrementa la secreción de FSH, la cual estimula la secreción de estrógenos; éstos, a favor del mecanismo *feed-back* positivo, provocan la descarga de LH y la ovulación. Así pues, para que el clomifeno sea activo, es necesario que exista un adecuado potencial de secreción hipofisaria y ovárica.

La eficacia del clomifeno se aprecia en la paciente que no ovula como consecuencia de disfunción hipotalámica, ovarios poliquísticos, producción excesiva de andrógenos en la suprarrenal o amenorreas tras utilización de anticonceptivos.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral. En gran parte se elimina por la bilis, de forma que el 50 % se expulsa por las heces; la semivida es de unos 2 días.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son los sofocos debidos a su acción antiestrogénica, como los que aparecen en la menopausia. Pueden provocar visión borrosa, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, cefaleas, sangrado uterino, fatiga y mareo, pero la reacción más seria es la hiperestimulación ovárica con agrandamiento de los folículos, que debe controlarse midiendo los niveles plasmáticos de estrógeno; esta reacción es mayor si existe previamente una enfermedad ovárica quística. Administrado al comienzo del embarazo, podría ser teratógeno.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de la infertilidad, de acuerdo con las normas descritas en el capítulo 49, II, D, 1 y 2. Aunque se presente la ovulación en el 70-80 % de las pacientes tratadas, el embarazo aparece en el 40 %. Se producen embarazos múltiples en el 6-10 % de los casos.

4. Tamoxifeno

4.1. Acciones farmacológicas

Su acción antiestrógena se aprecia en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios que muestran una concentración elevada de receptores estrogénicos y progesterónicos. En el 70-80 % de las pacientes con cáncer de mama, las células contienen abundantes receptores estrogénicos y la mitad de estos tumores presentan receptores gestagénicos; la existencia de estos últimos indica la integridad funcional de la vía del receptor estrogénico, por lo que son los que mejor responden a la acción inhibidora del tamoxifeno. La respuesta inhibidora dura unos 7-18 meses, pero a veces persiste varios años.

El tamoxifeno puede actuar también a nivel hipotálamo-hipofisario, aumentando la secreción de gonadotropinas. Además, tiene efectos agonistas estrogénicos sobre el hueso (acción antirresortiva), útero (proliferación endometrial), hígado (reducción de los niveles de LDL) y área urogenital (mejora la vaginitis atrófica).

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación de un anillo; el derivado monohidroxilado tiene mayor potencia antiestrogénica y el dihidroxilado, menor. Es eliminado principalmente por la bilis y muestra una cinética de eliminación bifásica, siendo su semivida inicial de 7-14 horas y la terminal de 7 días.

4.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerado porque las reacciones son escasas y moderadas. Puede producir sofocos, náuseas, vómitos, sangrado vaginal y alteraciones menstruales. En los primeros días puede producir un pequeño aumento del tumor y dolor óseo, debido a la acción estrogénica inicial, pero después se resuelven. En pacientes con metástasis ósea puede provocar hipercalcemia. Rara vez aparece leucopenia o trombopenia, si bien puede aumentar la actividad anticoagulante de la warfarina. A altas dosis puede causar molestias oculares.

4.4. Aplicación terapéutica

La dosis en el cáncer de mama es de 10 mg, 2 veces al día; si la respuesta es inadecuada, se puede aumentar hasta 20-40 mg, 2 veces al día. Es necesario esperar varias semanas de tratamiento antes de decidir sobre su eficacia (v. cap. 62). La eficacia es mayor en enfermas posmenopáusicas que en premenopáusicas, debido a su menor concentración de estrógenos endógenos.

IV. INHIBIDORES DE LA AROMATASA

La *aromatasa* es un complejo sistema enzimático que transforma los andrógenos testosterona y androstenodiona en estradiol y estrona, respectivamente (v. figura 50-1). La enzima está presente en ovario, testículo, placenta y otros tejidos extragonadales (mama y tejido adiposo) y en el hipotálamo. El sistema está formado por el complejo NADPH-citocromo-c-reductasa y el citocromo P-450 (v. cap. 5). Cuando se desea suprimir totalmente la existencia de estrógenos en el organismo, como es el caso de cánceres estrógeno-dependientes, es preciso bloquear también esta vía de síntesis estrogénica.

Los inhibidores de la aromatasa pueden actuar de dos maneras: específica, por fijarse al sitio de la enzima, e inespecífica, por fijarse al citocromo P-450. La **aminoglutetimida** es una inhibidora inespecífica de la aromatasa que inhibe también la colesterol-desmolasa y la 11β-hidroxilasa, por lo que, además de reducir los niveles de estrógenos, reduce la síntesis de glucocorticoides (v. cap. 52, III, 3). A dosis bajas (250 mg), sin embargo, su actividad es más selectiva sobre la aromatasa y llega a reducir los niveles de estrógenos sin afectar los de los glucocorticoides. Su derivado **piridoglutetimida** parece aún más selectivo.

Numerosos derivados androgénicos se comportan como inhibidores específicos de la aromatasa. Destacan, entre ellos, la **testolactona** y la **4-hidroxiandrostenediona** (4-HAD), capaces de inhibir la aromatasa tanto *in vivo* como *in vitro,* sin afectar otras enzimas esteroidogénicas; la inhibición de la 4-HAD es irreversible. Tanto la glutetimida como la testolactona se han utilizado en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente (v. cap. 62, V, 2). La 4-HAD está siendo ampliamente ensayada para esta indicación por vía IM y por vía oral; deja de suprimir la síntesis de estradiol cuando sus niveles plasmáticos descienden por debajo de 2-3 ng/ml. La testolactona ha mostrado también su eficacia en el tratamiento de la pubertad precoz asociada al síndrome de Albright, que es independiente de la actividad gonadotropínica.

Se están ensayando otros inhibidores de la aromatasa, entre los que se encuentra en fase avanzada el **fadrazol** (CGS16949A) (fig. 50-3), que inhibe la síntesis de estradiol (K_i = 5,3 ng/ml) y estrona (K_i = 3,0 ng/ml). Se absorbe bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 1-2 horas y una semivida de eliminación de 10,5 horas. Las dosis que se administran en el cáncer de mama oscilan entre 0,3 y 2 mg, 2 veces al día.

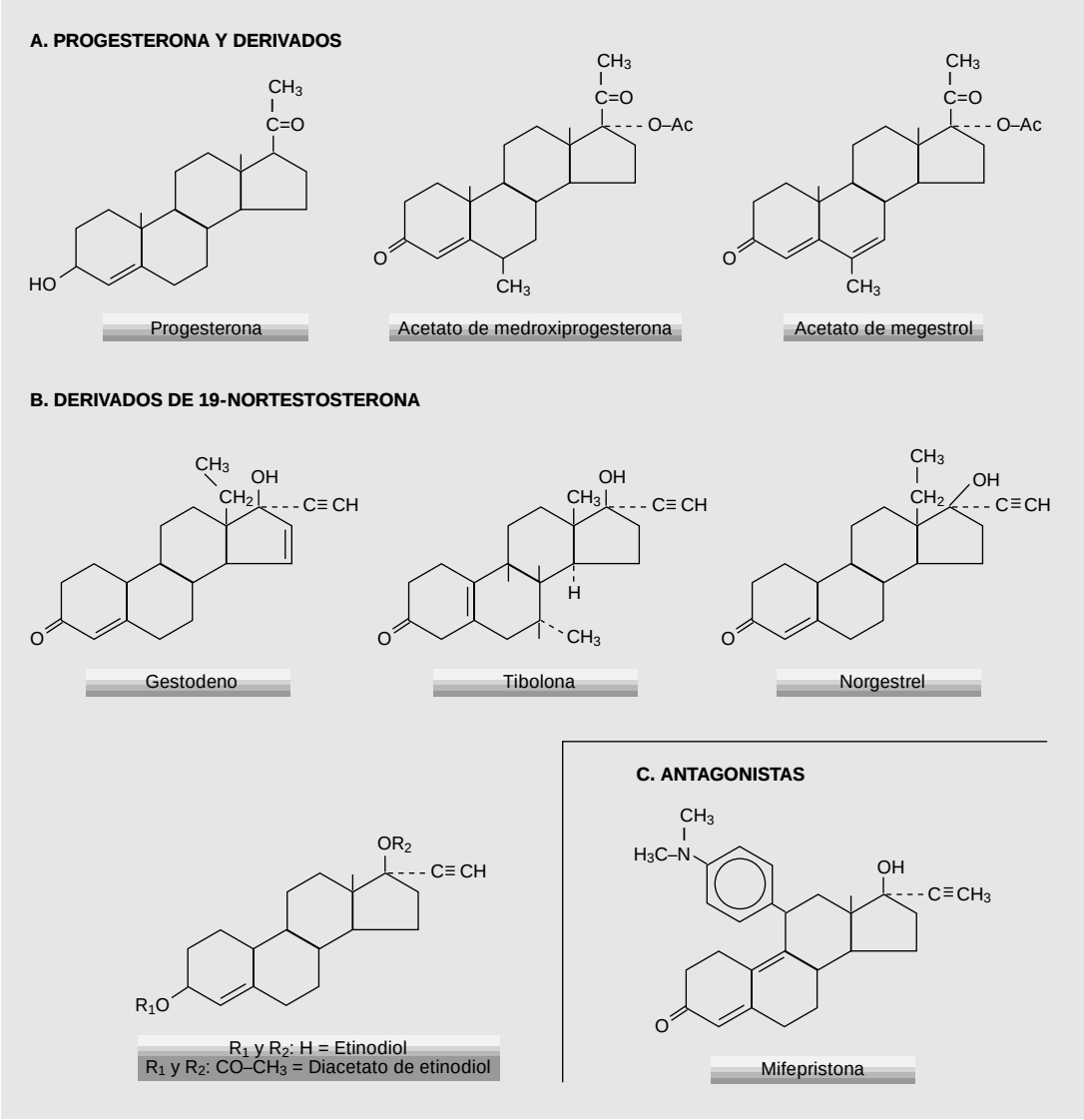


Fig. 50-4. Estructura química de gestágenos naturales y sintéticos, y de antigestágenos.

V. GESTÁGENOS

1. Características químicas

La hormona natural es la **progesterona** que, al ser rápidamente metabolizada en el hígado, no es útil por vía oral (fig. 50-4). Existen múltiples derivados sintéticos con estructura esteroidea, obtenidos con el objeto de que puedan ser útiles por vía oral o de que actúen en forma *depot* durante varios meses. Puesto que muestran una gran relación estructural con los andrógenos (y en menor grado con los estrógenos), los derivados sintéticos pueden poseer, con diversa intensidad, actividad gestágena, androgénica y estrogénica, o incluso actividad antagonista sobre alguno de estos receptores. Sus acciones, pues, son polivalentes y no se ajustan a un patrón fijo.

Se pueden clasificar del siguiente modo:

a) Derivados de la progesterona y 17α-hidroxiprogesterona: por vía oral, **acetatos de clormadinona, megestrol** y **medroxiprogesterona;** por vía parenteral, **acetato de medroxiprogesterona, acetofénido de dihidroxiprogesterona (algestona), caproato de hidroxiprogesterona** y **acetofenona.**

b) Derivados de la testosterona: la adición de grupos alquilo en C17 confiere actividad gestágena y eficacia por vía oral: **etisterona** y **dimetisterona.**

c) Derivados de la 19-nortestosterona: son productos que carecen del grupo metilo de la testosterona en posición C19. Aunque la 19-nortestosterona es inactiva, la adición de un grupo etinilo en posición C17 origina sustancias con menor metabolismo hepático, activas por vía oral: la **noretindrona** o **noretisterona,** el **noretinodrel** y el **acetato de etinodiol.** La **tibolona** es un derivado del noretinodrel. Otros derivados se caracterizan por la presencia de un grupo etilo en posición C13 (13-etil-go-

nanos), entre los que se encuentran el **levonorgestrel** (derivado del noretinodrel), el **desogestrel,** el **gestodeno** y el **norgestimato.** El desogestrel y el norgestimato son profármacos cuyos metabolitos activos son el 3-cetodesogestrel y el levonorgestrel, respectivamente. Finalmente existe un derivado 13-metil-gonano con un grupo cianometilo en posición C17, el **dienogest.** La supresión del grupo oxi en C3 origina el grupo de los estrenoles: **alilestrenol** y **linestrenol,** que también poseen sustitución en C17.

d) Derivados de la 19-norprogesterona: **nomegestrol.**

e) Antagonistas de la progesterona: la **mifepristona** que también es un derivado 19-noresteroideo.

2. Receptor de la progesterona

2.1. Características y actividad

Abunda en las células hormonodependientes, del orden de 50.000-100.000 moléculas por célula y, como antes se ha indicado, su síntesis es promovida por los estrógenos; esto explica que determinados tejidos necesiten la acción favorecedora previa del estrógeno para que después pueda actuar la progesterona. La afinidad por la progesterona es específica y elevada, con una K_D de 0,5 a 1 nM. Durante la activación del receptor, su conformación varía pasando su valor de centrifugación de 7 S a 5,5 S; en el proceso de activación al parecer están implicados procesos de fosforilación.

El receptor citoplásmico consta de dos subunidades, las proteínas A y B de peso molecular de 79.000 y 108.000, respectivamente. La unión a la progesterona favorece el transporte al núcleo, donde cada subunidad se unirá a sitios distintos: la proteína A se une a una región específica del ADN compuesta por 150 pares de bases, mientras que la B se une a proteínas cromosómicas no histonas. Es esencial que ambos sitios sean ocupados para que se exprese la acción de la hormona, en forma de un incremento de ARN-polimerasa en determinados sitios del genoma, lo que produce aumento de la síntesis de determinadas proteínas; no estimula, sin embargo, el crecimiento celular, como lo hacen los estrógenos, quizá porque la existencia del complejo progesterona-receptor en el núcleo es más breve (4-6 horas) que la del estrógeno.

2.2. Control de receptores estrogénicos y progesterónicos

Tanto el estrógeno natural como los sintéticos incrementan la cantidad de receptores de progesterona y provocan un cambio en su coeficiente de sedimentación que pasa de 4 S a la forma 7-8 S; por consiguiente, la acción del estrógeno no sólo es cuantitativa sino cualitativa, promoviendo así la fijación de la progesterona a su receptor.

Además, con frecuencia se aprecia en la progesterona una acción antiestrogénica, que más bien habría que calificar como modificadora de la acción del estrógeno y

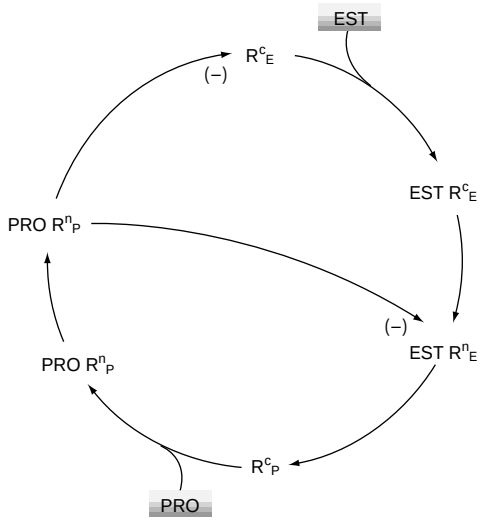


Fig. 50-5. Interacción entre estrógeno y gestágeno en los respectivos receptores. R^c: receptor en citoplasma; R^n: receptor en núcleo; E y EST: estrógeno; P y PRO: progesterona.

que se explica en los mecanismos de receptores (fig. 50-5). La progesterona, en efecto, reduce la concentración de receptores estrogénicos en el citoplasma celular, así como el número de complejos estrógeno-receptor en el núcleo; de este modo, la progesterona, secretada fisiológicamente después del estrógeno, evita la estimulación y el desarrollo excesivos promovidos por el estrógeno, que podrían causar hiperplasia e, incluso, neoplasia.

Al disminuir la actividad estrogénica y puesto que ésta es favorecedora de la síntesis de receptores gestagénicos, la progesterona inhibe la producción de sus propios receptores.

3. Acciones de los gestágenos

3.1. Progesterona

En el útero previamente influido por el estradiol, la progesterona estimula el desarrollo y la actividad del endometrio secretor, pero si el endometrio no estuviera previamente estrogenizado, provocaría atrofia glandular. En el primer caso, el endometrio será receptivo al blastocisto, mientras que en el segundo lo rechazará. Al descender la concentración de progesterona, la mucosa se desprende; el descenso de progesterona o de gestágenos sintéticos constituye el medio más eficaz de provocar la menstruación. En el útero gestante, la progesterona deprime su excitabilidad y, de este modo, reduce la contractilidad.

En las glándulas endocervicales, la secreción acuosa producida por estrógenos se transforma en secreción viscosa. En el epitelio vaginal impide la cornificación celular que provocan los estrógenos. En la trompa reduce la secreción de células caliciformes y aumenta la actividad de las células ciliares, facilitando así el paso del óvulo.

En el tejido mamario, la progesterona, sinérgicamente con el estrógeno, facilita el desarrollo de los ácinos glandulares; al término del embarazo, la lactación sobreviene bajo la acción de la prolactina, después que descienden los niveles de estrógenos y gestágenos (v. cap. 49, II, C, 3).

La progesterona puede ocupar receptores aldosterónicos con escasa capacidad activante, por lo que se comporta como antagonista de la aldosterona, pudiendo provocar hipersecreción compensadora de aldosterona. En el eje hipotálamo-hipofisario, la progesterona inhibe la liberación de GnRH y su acción facilitadora sobre la secreción de LH en la hipófisis; este efecto es mayor cuando la progesterona está asociada a los estrógenos.

En el SNC, ciertos núcleos encefálicos poseen receptores gestagénicos. La progesterona modifica la termorregulación, provocando un aumento de la temperatura corporal de alrededor de 0,5 °C en la segunda parte del ciclo femenino. Estimula también la respiración, observándose un descenso de la P_{CO_2} arterial.

3.2. Gestágenos sintéticos

La falta de eficacia de la progesterona por vía oral promovió la síntesis de nuevos compuestos, como ya se ha señalado. Sin embargo, la actividad biológica de estos productos difiere notablemente ya que cambian su actividad gestágena, su actividad antiestrogénica y su actividad androgénica, como se aprecia en la tabla 50-1. Además, ciertas modificaciones moleculares consiguen cambiar la velocidad de absorción hasta períodos muy prolongados, con niveles bajos pero suficientes para conseguir determinados efectos.

El acetato de medroxiprogesterona y de megestrol tienen una afinidad por el receptor gestágeno similar a la de la progesterona, pero provocan mayor actividad progesterónica; ambos tienen actividad antiestrogénica, pero no tienen actividad andrógena. La tibolona combina efectos estrogénicos, androgénicos y gestágenos. El gestodeno se considera el gestágeno más potente, con muy poca actividad androgénica, sin actividad estrogénica y con una pequeña actividad antialdosterónica (efectos muy similares a los de la progesterona natural). El dienogest y el nomegestrol tienen actividad gestágena y antiandrogénica, a diferencia de los otros gestágenos derivados de la 19-nortestosterona. La noretindrona muestra gran actividad gestágena y antiestrogénica, pero tiene actividad androgénica. El norgestrel presenta buena actividad gestágena y poderosa acción antiestrogénica y androgénica. El norgestimato y el desogestrel tienen muy poca actividad androgénica.

4. Características farmacocinéticas

La progesterona por vía oral se metaboliza con tal rapidez en el hígado que resulta ineficaz, de ahí que se deba administrar en soluciones oleosas por vía parenteral; de este modo, aunque su aclaramiento plasmático sea rápido, la acción en los tejidos se prolonga durante todo el día. El principal metabolito es el pregnanodiol, que se encuentra en forma libre y en forma conjugada como glucuronato o como sulfato; en su mayor parte se elimina por la orina.

Los numerosos productos sintéticos tienen la ventaja de ser activos por vía oral; algunos de ellos, convenientemente preparados en solución, como es el caso del acetato de medroxiprogesterona, o debido a su lento metabolismo, como ocurre en el enantato de noretisterona, prolongan su acción durante 2 o 3 meses.

5. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas se relacionan con su acción androgénica, apareciendo acné, hirsutismo y aumento de peso. Cuando se emplean para regular las alteraciones menstruales, pueden producir retrasos de la menstruación, menor flujo menstrual, disminución de la libido, tendencia al sueño, atrofia de la mucosa vaginal y candidiasis. Si se administra un preparado con actividad androgénica en las primeras etapas del embarazo, puede producir una acción perturbadora en el desarrollo del embrión femenino. Ya se han comentado los nuevos gestágenos sin actividad androgénica e incluso con actividad antiandrogénica. Los derivados 17-alquilo de la testoste-

Tabla 50-1. Características de los principales gestágenos

	Transformación endometrial	Actividad estrogénica	Actividad antiestrogénica	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad glucocorticoidea	Actividad mineralocorticoidea
Clormadinona	+	–	+	–	+	+	–
Dienogest	+	–	+	–	+	–	–
Gestodeno	+	–	+	+[a]	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Linestrenol	+	+	–	+	–	–	–
Nomegestrol	+	–	+	–	+	–	–
Noretisterona	+	–	+	+	–	–	–
Norgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Progesterona	+	–	+	–			+

[a] Mínima a dosis anticonceptivas.

rona pueden originar alteraciones hepáticas.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) En diversas situaciones en las que es preciso utilizar estrógenos, es necesario completar la terapéutica con un gestágeno. La tibolona sola a dosis de 2,5 mg/día se ha utilizado en el tratamiento de los síntomas derivados de la menopausia. Mediante sus efectos estrogénicos alivia los síntomas vasomotores y previene la osteoporosis. Sin embargo, ya que tiene propiedades gestágenas y androgénicas estimula poco la proliferación endometrial, con lo que no se produce sangrado uterino. Se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el aparato cardiovascular.

b) Hemorragia funcional uterina. Aunque aparece en cualquier fase de la vida, es más frecuente en jóvenes que aún no han regularizado su ciclo o en fases próximas a la menopausia. Con frecuencia se debe a un desequilibrio en la secreción secuencial de estrógenos y gestágenos que produce hipertrofia endometrial; para detener la hemorragia se puede administrar noretindrona oral, 5-10 mg cada 4-6 horas el primer día, y después 5 mg, 2 veces al día durante 1-2 semanas, apareciendo menstruación al cesar el tratamiento. Para impedir que reaparezca la hemorragia se puede instaurar un tratamiento cíclico, a base de 5-10 mg de noretindrona o de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, de los días 5.º a 20.º de cada ciclo. En lugar de gestágenos solos, se puede emplear una asociación de estrógeno y gestágeno.

c) Dismenorrea. En asociación con estrógenos (v. II, 6) para inhibir la ovulación, aunque se ha de intentar primero el tratamiento sintomático con analgésicos antiinflamatorios (v. cap. 22).

d) Endometriosis. Se emplea acetato de noretindrona 5 mg/día durante 2 semanas por vía oral, aumentando a razón de 2,5 mg cada 2 semanas hasta que se llega a los 15 mg/día, y se prosigue durante 6-9 meses. Puede emplearse también la medroxiprogesterona. Pero en la actualidad se ha extendido el uso de danazol, un andrógeno débil (v. VII, 7), que inhibe la ovulación y produce atrofia del endometrio, tanto en el útero como en los sitios ectópicos, y los análogos de la GnRH (v. cap. 49).

e) Cáncer de endometrio (v. cap. 62, V, 2). El 80 % de los carcinomas endometriales con existencia de receptores de progesterona responden a la toma de un gestágeno; como acetato de megestrol oral en dosis de 80-640 mg/día durante 2 meses para valorar la eficacia, o acetato de medroxiprogesterona IM a la dosis de 400 mg a la semana; si la respuesta es buena, se puede incrementar la dosis de medroxiprogesterona a 1 g 2 veces por semana.

f) Cáncer de mama con metástasis y existencia de receptores estrogénicos y progestágenos (v. cap. 62, V, 2), si han fallado otras medidas (cirugía y antiestrógenos).

g) Abortos espontáneos. Los gestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia lútea, pero pueden resultar peligrosos si la administración del gestágeno se prolonga y actúa sobre el embrión.

h) Anticoncepción. Véase IX de este capítulo.

i) Prueba funcional. La administración de acetato de medroxiprogesterona (10 mg una o dos veces al día por vía oral durante 5 días) sirve para valorar si existe secreción estrogénica adecuada en mujeres amenorreicas. Si al retirar el gestágeno se produce una menstruación en 7-10 días, quiere decir que el útero estaba sometido a un adecuado efecto estrogénico. En caso contrario, hay una deficiencia estrogénica.

VI. ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA

La **mifepristona** es un derivado 19-noresteroide relacionado con la noretisterona, que se une al receptor de la progesterona, por el que presenta una afinidad 5 veces mayor que la hormona; se comporta como antagonista competitivo. En la primera fase del embarazo, la mifepristona actúa principalmente sobre el endometrio provocando la acción antigestágena con necrosis temporal y facilitando la acción de las prostaglandinas. En fases más tardías del embarazo predomina la acción antagonista sobre el miometrio, facilitando así las contracciones del útero y la expulsión de su contenido. En la fase lútea inicial, la mifepristona también puede impedir la formación del cuerpo lúteo. La acción de la mifepristona es, pues, eminentemente abortiva. Para facilitar y asegurar esta acción, se recomienda que la aplicación de una dosis oral de 500 mg vaya seguida, 1-2 días después, de un derivado prostaglandínico: 1 mg de gemeprost (supositorio) o 0,375-0,5 mg de sulprostona (IM) (v. cap. 51, II, C).

Se absorbe bien por vía oral, se fija a proteínas en el 98 % y su semivida oscila entre 12 y 72 horas.

Entre sus aplicaciones destacan la inducción de la menstruación, la anticoncepción poscoito (insegura), la inducción del aborto (400-800 mg en una sola dosis), la evacuación del útero del feto muerto y la inducción del parto, aunque en este caso se desconoce todavía la repercusión que pueda tener en el feto.

VII. ANDRÓGENOS

1. Estructura química

El principal producto es la **testosterona,** que contiene 19 C con dos grupos metilo en posiciones 18 y 19, y doble enlace en 4-5 (fig. 50-6). En muchos tejidos la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona** (estanolona), por reducción en posición 5α, comportándose como metabolito activo (v. más adelante). Existen otros andrógenos naturales con actividad débil; los principales son los precursores **androstenodiona** y el andrógeno de origen suprarrenal **deshidroepiandrosterona.**

Se han producido derivados esterificados en el grupo

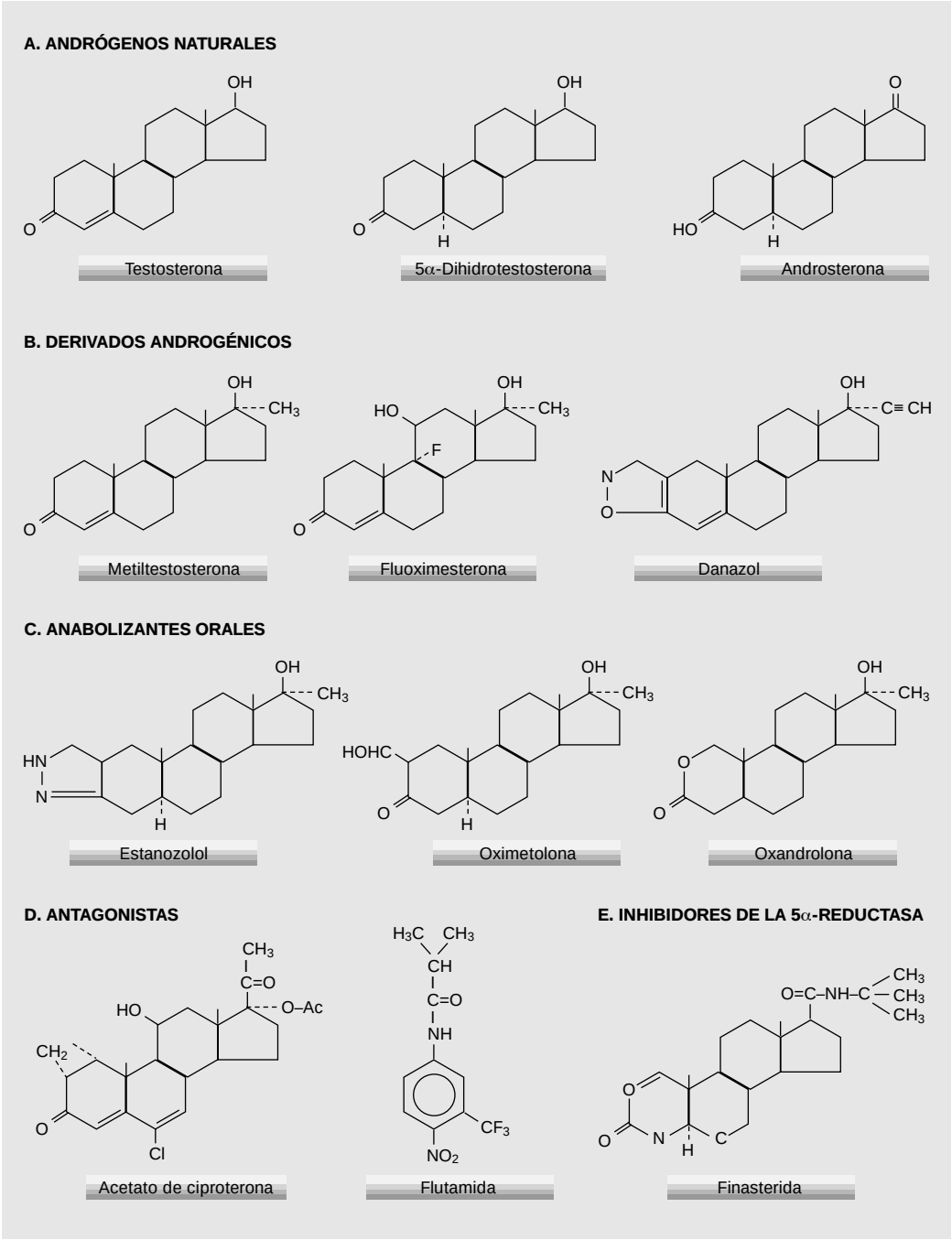


Fig. 50-6. Estructura química de andrógenos naturales y sintéticos, antiandrógenos e inhibidor de la 5α-reductasa.

17-hidroxilo de la testosterona, con el fin de prolongar o retrasar su absorción a partir del depósito intramuscular: **propionato, buciclato, enantato** y **cipionato de testosterona.**

Andrógenos sintéticos son la **mesterolona** y los derivados 17α-alquilados, entre los que destacan la **metiltestosterona** y **fluoximesterona;** todos ellos son eficaces por vía oral porque resisten mejor la metabolización hepática.

Existen derivados en los que diversas modificaciones de la molécula han reducido la actividad androgénica, manteniendo la actividad anabolizante; entre ellos se encuentran: la **nandrolona** (fenpropionato y decanoato), la **oximetolona,** la **oxandrolona,** el **etilestrenol,** el **estanozolol,** la **testolactona** y la **dromostanolona.**

Mención aparte merece el **danazol,** derivado sintético de la 17α-etiniltestosterona o etisterona, que muestra débil actividad androgénica y carece de actividad estrogénica y gestágena.

Derivado con propiedades de antagonistas es el esteroide **ciproterona.**

2. Receptor de los andrógenos

El receptor de los andrógenos tiene la misma estructura básica de los receptores esteroides (v. fig. 3-22), pero su concentración celular es más baja que la de otros receptores esteroides, incluso en los tejidos andrógeno-dependientes. Su gen se localiza en el cromosoma X y su mecanismo de acción es similar al de todos los receptores esteroideos. El receptor responde a la testosterona, pero tiene más afinidad por la dihidrotestosterona (DHT), un derivado de la testosterona que se produce en diversas células mediante el efecto de la 5α-reductasa (fig. 50-1). El receptor no sólo tiene más afinidad por la DHT sino que además el complejo DHT-receptor es más estable que el complejo testosterona-receptor. Hay dos enzimas 5α-reductasa, con el 50 % de homología en su secuencia de aminoácidos. El gen de la enzima de tipo 1 se encuentra en el cromosoma 5 y la enzima se expresa preferentemente en la piel del área no genital (p. ej., en el cuero cabelludo), hígado y cerebro, mientras que el gen de la enzima de tipo 2 se encuentra en el cromosoma 2 y la enzima se expresa en los tejidos genitales del varón (piel escrotal, epidídimo, vesículas seminales y próstata) e hígado. Esta última enzima se encuentra asociada a la membrana nuclear y es inhibida por el antagonista finasterida (v. más adelante).

3. Acciones de los andrógenos

La testosterona actúa por sí misma o mediante transformación previa en metabolitos activos. Ya se ha señalado la importancia que tiene la conversión de la testosterona en 5α-DHT. Además, la testosterona se convierte en estradiol por aromatización del anillo (v. fig. 50-1) en algunos tejidos; curiosamente, en algunas especies animales esta «feminización» local de la testosterona es la responsable del desarrollo de algunos núcleos cerebrales en sentido masculino. En el varón es necesaria la aromatización de la testosterona a nivel hipotálamo-hipofisario para un normal funcionamiento del mecanismo de retroalimentación. Asimismo, la aromatización de la testosterona también es esencial en el hueso; los andrógenos producen proliferación de los condrocitos en los cartílagos de crecimiento pero, para que se produzca el cierre de las epífisis y una adecuada masa ósea, es necesaria la aromatización de la testosterona.

Al inicio de este capítulo, ya se ha indicado la importancia de la existencia de andrógenos en la diferenciación sexual masculina. Durante la niñez y la edad prepuberal, la secreción y la acción androgénicas son mínimas. En la pubertad, la secreción de testosterona aumenta de nuevo y provoca el desarrollo completo de los órganos genitales masculinos, estimulando su función: favorece la espermatogénesis en conjunción con la FSH, estimula el desarrollo y la secreción de la próstata y las vesículas seminales, estimula la libido y la erección. Al mismo tiempo, favorece la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como la disposición del vello y de pelo en el cuerpo y la modificación de la voz. Estimula el crecimiento óseo y el desarrollo muscular, así como el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas en las que se pueden formar tapones que favorecen la infección y la aparición de acné.

La testosterona actúa en otros órganos no relacionados con la actividad reproductora, como el riñón, el hígado y el músculo, previa interacción con receptores androgénicos. Además de su acción trófica, la testosterona modifica el patrón de síntesis de enzimas metabolizantes en el hígado y estimula la síntesis de *eritropoyetina* en el riñón (v. cap. 58).

Acción anabolizante. En el músculo, la acción de la testosterona sobre sus receptores se expresa en forma de un incremento del desarrollo muscular, lo que explica la diferencia característica entre los sexos. Los andrógenos provocan retención de nitrógeno y otros iones (sodio, potasio, cloro, fósforo y azufre), si bien el efecto es pasajero. Esta acción anabolizante puede ser diferenciada de la acción virilizante; cuanto mayor sea el índice que relaciona ambas actividades, mayor será la capacidad de un andrógeno para promover la acción anabolizante sin que se aprecien signos de virilización. Pero no hay ningún andrógeno que carezca por completo de cierta actividad virilizante (v. anabolizantes en 6, *f*).

4. Características farmacocinéticas

La testosterona se absorbe bien por vía oral, pero se metaboliza con gran rapidez en el hígado y resulta inactiva. En el plasma está unida a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas gonadales (testosterona y estrógenos); la concentración de esta globulina en el plasma condiciona la concentración de testosterona libre cuya semivida plasmática es de sólo 10-20 min. La testosterona reduce la síntesis hepática de la globulina fijadora, mientras que los estrógenos la aumentan.

En algunos países se dispone de un decanoato de testosterona solo o asociado a ciclodextrina, que es activo por vía oral ya que pasa directamente a los vasos linfáticos en forma de quilomicrones, lo que evita su inactivación hepática. Esta pauta produce grandes oscilaciones de los niveles de testosterona en plasma, que varía de niveles suprafisiológicos a otros claramente bajos, y suele provocar trastornos digestivos.

Se dispone de dos sistemas de administración *transdérmica* de testosterona: *a)* parche que contiene 10-15 mg de testosterona, que se coloca por la mañana sobre la piel del escroto previamente afeitada y se cambia diariamente, con lo que se absorben 4-6 mg de testosterona/día. La testosterona en sangre alcanza un pico a las 3-8 horas de la aplicación y luego desciende a lo largo del día, de forma similar al ritmo circadiano normal de esta hormona. Los niveles de DHT se elevan a cifras tres veces superiores a lo normal, debido al efecto de la 5α-reductasa de la piel escrotal. Se desconoce si esto tiene algún significado patológico. En algunos pacientes hipogonadales, el escroto no tiene tamaño suficiente para ser aplicado. *b)* Parche que contiene 12,2 mg de testos-

terona, del que se colocan dos cada noche rotando su posición sobre la piel no escrotal (espalda, abdomen, brazo y muslo). Este método también permite mantener unos niveles de testosterona en sangre dentro del intervalo normal de las 24 horas del día, con un ritmo circadiano similar al normal. Con este sistema, los niveles de DHT se mantienen normales. Ambos tipos de parches pueden provocar irritación local y es necesario asegurar que se mantengan correctamente adheridos a la piel durante todo el período de tratamiento.

La esterificación del hidroxilo en C17 con ácidos grasos favorece su lipofilicidad; las soluciones oleosas se administran por vía IM, obteniéndose preparados con absorción lenta que prolongan la acción. El propionato de testosterona se administra 2-3 veces por semana, el cipionato y el enantato se inyectan cada 2-4 semanas, y el buciclato se administra cada 12 semanas. La mayoría de los ésteres, excepto el buciclato, suelen producir niveles suprafisiológicos los primeros días de su administración, bajando a niveles inferiores a los normales antes de la siguiente inyección.

Otras formas de administración son los *implantes subcutáneos* de testosterona en cápsulas de silastic *(pellets)* que liberan testosterona durante 3 meses, pero exigen una pequeña intervención quirúrgica y la inyección IM de testosterona unida a *microesferas de copolímero* poliláctido-glucólido (en estudio).

En el hígado, la testosterona es oxidada a androstenodiona y androstanodiona, con poca actividad androgénica; se forman también androsterona y etiocolanolona. El metabolito activo dihidrotestosterona se convierte también en androsterona.

Los derivados alquilados en C17, y con otras modificaciones moleculares, sufren diversos procesos de transformación hepática más lentos, por lo que muchos de ellos se pueden administrar por vía oral. La mesterolona, la metiltestosterona y la fluoximesterona se deben administrar diariamente, pues sus semividas oscilan entre 2,5 y 10 horas.

Entre los llamados anabolizantes, muchos de ellos son preparados 19-nor con alquilación en C17, lo que permite su administración por vía oral. A su vez, la esterificación con ácidos grasos les confiere capacidad de absorción lenta para formas de administración *depot.*

5. Reacciones adversas

Los andrógenos producen virilización, que resulta inconveniente en niños por la inducción de seudopubertad precoz y cierre de epífisis óseas, y en la mujer, en la que puede producir hirsutismo, gravedad de voz, acné, alopecia, agrandamiento de clítoris o irregularidades menstruales por inhibición de gonadotropinas. Recuérdese que algunos gestágenos poseen propiedades androgénicas. El acné y el vello labiofacial pueden ser los primeros síntomas de sobredosificación. En el hombre adulto pueden agrandar la próstata y producir obstrucción uretral, provocar comportamiento agresivo y apneas del sueño.

Dosis altas, como las que se administran en la terapéutica de ciertos cánceres, llegan a producir retención líquida y edemas. A dosis normales, también pueden aumentar la retención de líquidos en pacientes con síndromes edematosos (insuficiencia cardíaca, cirrosis, etc.). Es preciso recordar que los anabolizantes mantienen cierta capacidad androgénica.

Los derivados 17α-alquilo pueden producir disfunción hepática, con o sin ictericia, a los 2-5 meses de tratamiento. Su administración prolongada puede causar adenocarcinoma hepático y peliosis hepática.

La administración mantenida llega a reducir la secreción de gonadotropinas y por consiguiente, inhiben la espermatogénesis. En los niños, en los que hay aumento de la actividad de la enzima aromatasa que transforma el andrógeno en estrógeno, la administración de testosterona puede ocasionar signos feminizantes, como ginecomastia; lo mismo ocurre en varones con insuficiencia hepática. Administrados a mujeres embarazadas pueden provocar masculinización de fetos femeninos.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipogonadismo masculino. En el hipogonadismo secundario a insuficiencia hipofisaria o hipotalámica, la utilización de andrógenos consigue una masculinización adecuada, pero sin que se produzca espermatogénesis, ya que para ello se necesitan niveles mínimos de FSH y concentraciones muy altas de testosterona intratesticular. Si estos pacientes desean tener hijos, se tratarán temporalmente con gonadotropina coriónica o mediante una perfusión pulsátil de GnRH (v. cap. 49, II, D, 1.1).

Si el hipogonadismo es primario, se prefiere utilizar los ésteres de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) y evitar los preparados 17α-alquilo porque su acción virilizante es algo inferior y entrañan el riesgo de la hepatotoxicidad. Para provocar la pubertad se administran 50-100 mg cada 2-4 semanas durante 2 años, para pasar luego a la dosis completa de 250 mg de enantato o cipionato de testosterona cada 2 semanas, un parche escrotal de 10-15 mg/día o 2 parches no escrotales de 12,2 mg/día. La dosis de mantenimiento en el adulto es la última citada. En adultos de edad avanzada puede ser conveniente comenzar con un esteroide de acción corta porque si hay hipertrofia de próstata con obstrucción urinaria, será más fácilmente reversible.

b) Niños con micropene. Se utiliza testosterona tópica en forma de crema.

c) Anemias. Al estimular la síntesis de eritropoyetina en el riñón y, en menor grado, en otros tejidos, los andrógenos favorecen la formación de hematíes e incrementan los niveles de hemoglobina. Su acción es evidente en personas con hipogonadismo e incluso en individuos normales, tanto varones como mujeres. Es mucho más dudosa su eficacia en las anemias con insuficiencia de médula ósea (anemias aplásicas) y en las mielofibrosis; dada la imprecisión de los resultados, está plenamente justificado iniciar su utilización y decidir su continuidad en función de la respuesta. La disponibilidad de los factores estimulantes de granulocitos y de granulocitos/macrófagos (v. cap. 58), hace de ellos los fármacos de elección en muchas de estas anemias. En la anemia de la insuficiencia renal y en enfermos en hemodiálisis, la eficacia de los és-

teres de testosterona es variable, probablemente porque la síntesis de eritropoyetina se encuentra afectada. La eritropoyetina obtenida por métodos de ADN recombinante ha representado un claro avance en el tratamiento de esta alteración (v. cap. 58, III).

d) Edema angioneurótico hereditario. Está producido por la carencia o la escasa actividad de un factor encargado de inhibir la esterasa que actúa sobre C1, el primer componente del complemento. Como consecuencia de esta anomalía deficitaria, la esterasa desencadena la cascada de reacciones que originan factores que incrementan la permeabilidad vascular. Los andrógenos 17α-alquilo son capaces de aumentar la síntesis de dicho inhibidor de la esterasa. El danazol también lo consigue, por lo que, al tener débil acción androgénica y no presentar riesgo hepatotóxico, se ha convertido en el fármaco de elección (v. más adelante).

e) Carcinoma de mama (v. cap. 62). En casos refractarios a otras terapéuticas o adicionado como terapéutica adyuvante, la testosterona o alguno de sus derivados (p. ej., la fluoximesterona) puede ser útil.

f) Acción anabolizante. A pesar de su promoción en épocas recientes, su eficacia anabólica en enfermedades agudas y crónicas resulta escasa o nula y no va más allá de lo que pueda conseguir el andrógeno con el aumento de apetito. Si los niveles endógenos de testosterona son normales, los anabolizantes no conseguirán más de lo que ella misma esté favoreciendo. A dosis suprafisiológicas (600 mg de enantanto de testosterona/semana) aumentan la masa y la fuerza muscular en personas sanas, especialmente si practican ejercicio físico, pero a causa de los efectos adversos a corto y largo plazo, su uso está absolutamente injustificado en atletas. El estanozolol y la nandrolona pueden aumentar la masa ósea en la osteoporosis posmenopáusica, pero no hay estudios a largo plazo.

g) Liquen escleroso. Se emplea crema de testosterona al 2 %.

7. Danazol

Es un derivado isoxazólico de la etisterona (fig. 50-6) que se comporta como agonista moderado del receptor androgénico, como agonista parcial del gestagénico y sin afinidad por el estrogénico. En consecuencia, inhibe la secreción de GnRH y gonadotropinas FSH y LH, inhibiendo, por lo tanto, la síntesis de estrógenos en el ovario. Las acciones antiestrogénica y proandrogénica ocasionan la atrofia del tejido estrógeno-dependiente. Suprime la menstruación, inhibe la ovulación y provoca regresión de la mucosa endometrial y vaginal. De ello derivan su acción anticonceptiva y su capacidad para controlar la endometriosis. Como los demás andrógenos, actúa también sobre el inhibidor de la esterasa de C1 en el edema angioneurótico.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas y una semivida de 4-5 horas. Se metaboliza en el hígado produciendo conjugados sulfato y glucurónidos.

Puede producir aumento de peso, edema y signos de virilización (reducción de mamas, hirsutismo, voz grave, acné y seborrea), sofocos y cambios en la libido. Puede exacerbar la porfiria aguda y alterar en ocasiones la tolerancia a la glucosa. Puede elevar las transaminasas hepáticas. Durante el embarazo puede ocasionar virilización del feto femenino.

Sus principales indicaciones son: *a)* la *endometriosis* a dosis que oscilan entre 200 y 800 mg/día; cuando existe infertilidad asociada, la suspensión del danazol después de varios meses de tratamiento puede estar seguida de embarazo; *b) enfermedad mamaria benigna,* incluida la *enfermedad fibroquística,* a la dosis de 200-400 mg/día; *c) pubertad precoz* a razón de 100-400 mg/día, y *d) edema angioneurótico* en dosis de 200-400 mg/día.

VIII. ANTIANDRÓGENOS

Son sustancias que inhiben la acción de los andrógenos sobre la célula diana. Unos son de naturaleza esteroidea, como el acetato de **ciproterona** y la **espironolactona** (v. cap. 47), y otros son no esteroideos, como la **flutamida** (fig. 50-6), la **nilutamida** y la **bicalutamida.**

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Bloquean la fijación de los andrógenos (tanto la testosterona como la DHT) al receptor androgénico del citoplasma y probablemente también interfieren en la fijación de este complejo receptor-andrógeno al sitio específico del núcleo donde debe ejercer su acción, inhibiendo así su capacidad para transcribir los genes sensibles a andrógenos. La ciproterona, por su estructura esteroidea, posee propiedades de agonista androgénico parcial, así como cierta actividad gestágena y glucocorticoidea; en cambio, los no esteroideos carecen de tales acciones, por lo que se les considera antagonistas puros. En el caso de la flutamida, la actividad antiandrogénica total se debe también a la de su metabolito activo 2-hidroxiflutamida, que llega a alcanzar altas concentraciones en el organismo.

Como consecuencia de la acción antagonista, reducen el tamaño de órganos andrógeno-dependientes, en especial la próstata y las vesículas seminales, inhiben la espermatogénesis, reducen la libido y pueden producir ginecomastia. El bloqueo de receptores androgénicos a nivel hipotálamo-hipofisario ocasiona un aumento de la LH y, en consecuencia, de la testosterona; este efecto puede ser algo menor con la bicalutamida porque parece que atraviesa en menor grado la barrera hematoencefálica. Pero la ciproterona, por su acción simultáneamente gestágena, puede inhibir en la mujer la secreción de gonadotropinas y la ovulación. El aumento de LH y tes-

tosterona podría representar, a la larga, cierta restricción en la eficacia sobre el cáncer de próstata; asimismo, la acción gestágena de la ciproterona podría favorecer el crecimiento del tejido prostático que posee receptores gestagénicos. Además, la utilización exclusiva de un agonista GnRH en el cáncer de próstata indicada en el capítulo anterior (v. II, B, 6), si bien suprime la secreción androgénica del testículo, no suprime la secreción en las suprarrenales de los andrógenos débiles androstenodiona y deshidroepiandrosterona que, en los tejidos, se convierten en testosterona y DHT. Esto explica que, a la larga, la eficacia de los agonistas GnRH tampoco sea completa. Por consiguiente, la asociación de antiandrógenos y de agonistas GnRH presenta acciones netamente complementarias que refuerzan su acción en la terapéutica del cáncer de próstata: los agonistas GnRH, porque impiden la acción provocada por el antagonismo androgénico, a nivel hipofisario, y los antiandrógenos, porque impiden la acción de los andrógenos producidos localmente por metabolismo de los andrógenos de origen suprarrenal.

2. Características farmacocinéticas

La ciproterona se absorbe bien, aunque lentamente, por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 horas; los niveles plasmáticos descienden con relativa rapidez porque pasa con facilidad a los tejidos, pero la $t_{1/2\beta}$ se prolonga a 30-40 horas.

La flutamida se absorbe completa y rápidamente por vía oral; es metabolizada en su totalidad en diversos metabolitos, uno de los cuales es un derivado α-hidroxilado biológicamente activo cuya semivida de eliminación varía según la dosis de flutamida: 4-6 horas para 250 mg y 8-22 horas para 500 mg. La semivida de la nilutamida es de 43 horas y la de la bicalutamida es de 6 días.

3. Reacciones adversas

La ciproterona suele producir sensación de cansancio y sedación. En el varón reduce la libido, la espermatogénesis y el volumen del eyaculado, de manera reversible, y puede producir ginecomastia. En la mujer que está en la madurez sexual debe asegurarse que no está embarazada, pues podría causar feminización en un feto masculino; además, por su acción gestágena puede provocar sangrado uterino y por su acción corticoide puede reducir la actividad endógena hipófiso-suprarrenal.

La flutamida produce con frecuencia ginecomastia y tensión o dolor mamario; no suele afectar, en cambio, la libido. En ocasiones puede provocar mareo, náuseas o diarrea; rara vez produce disfunción hepática. La nilutamida puede ocasionar, además, impotencia, intolerancia al alcohol y problemas de visión (colores y adaptación luz-oscuridad). La bicalutamida produce molestias mamarias y diarrea.

4. Aplicaciones terapéuticas

a) Carcinoma de próstata: la dosis de flutamida es de 250 mg, 3 veces al día; la de ciproterona, 100 mg, 2-3 veces al día; la de nilutamida, 100-300 mg/día, y la de bicalutamida, 50 mg/día. Por lo expuesto anteriormente, es recomendable la asociación de un antiandrógeno con un agonista GnRH, al menos en el caso de la flutamida, para suprimir la hiperactividad LH compensadora.

En la hipertrofia benigna de próstata también pueden resultar beneficiosos.

b) Pubertad precoz: la ciproterona retrasa el comienzo de la pubertad y sus manifestaciones orgánicas y funcionales; inhibe el desarrollo de los caracteres sexuales, retrasa el cierre de las epífisis y la aparición de la menstruación. La dosis es en función del peso y la estatura del niño, siendo en general de 50-150 mg/m^2, aunque puede llegar a veces hasta 200 mg/m^2.

c) Estados de virilización en la mujer: hirsutismo, alopecia androgénica, acné y seborrea graves. Aunque generalmente se deben a hiperproducción androgénica en suprarrenales u ovarios, no se descarta la posibilidad de que exista hipersensibilidad de receptores androgénicos; en cualquier caso, la ciproterona resulta útil. Dada la acción gestagénica del producto, inhibirá también la secreción de gonadotropinas y la ovulación, y puede producir irregularidades menstruales, de ahí que a menudo se administre en asociación con estrógenos: del día 5.° al 15.° del ciclo, 100 mg de ciproterona en asociación con estrógeno, que se mantiene del día 5.° al 25.° del ciclo (pauta secuencial inversa). Los ciclos se repiten cada 4 semanas durante varios meses, pero si hay mejoría se pueden reducir antes las dosis de ciproterona. La eficacia de la flutamida se encuentra en estudio. También se utiliza la espironolactona a la dosis de 75-200 mg/día.

d) Estados de hipersexualidad o sexualidad desviada en el varón: 50-150 mg de ciproterona, 2 veces al día según gravedad y evaluación. Una vez conseguido el resultado, hay que reducir la dosis en cuanto sea posible.

e) Neurosis obsesivo-compulsiva: la ciproterona ha mostrado cierta acción beneficiosa en algunos casos por razones desconocidas; las dosis son de 25-100 mg/día.

5. Inhibidores de la 5α-reductasa

No son antagonistas androgénicos en sentido estricto, pero dado el papel esencial de la DHT en algunas de las acciones de la testosterona, el bloqueo de la formación de la DHT mediante inhibición selectiva de la 5α-reductasa puede ser un mecanismo adicional para suprimir la actividad androgénica sin necesidad de bloquear receptores androgénicos.

5.1. Inhibidores de la 5α-reductasa de tipo 2

La **finasterida** es un 4-azo-esteroide sintético que presenta una configuración estable en el anillo A similar al

estado de transición de la testosterona a la dihidrotestosterona, lo que permite que se fije al sitio activo de la 5α-reductasa de tipo 2 y actúe como un inhibidor competitivo (v. 2). La finasterida a las dosis terapéuticas habituales (5 mg en dosis única diaria) produce un descenso del 65-75 % de los niveles plasmáticos de DHT, mientras que la testosterona se eleva aproximadamente el 10 %. Esto implica que la 5α-reductasa de tipo 1 es responsable del 30 % restante de los niveles plasmáticos de DHT. En la próstata, en cambio, la DHT se reduce el 90 %, mientras que la testosterona se eleva hasta 7 veces. Pese a todo, se estima que la actividad androgénica total en la próstata disminuye, teniendo en cuenta la mayor actividad de la DHT en este órgano. En consecuencia, la finasterida reduce el tamaño de la próstata en pacientes con hiperplasia prostática benigna, aunque su utilidad real comparada con otras terapias médicas (bloqueantes α_1-adrenérgicos) o quirúrgicas no está bien establecida. No se ha demostrado su eficacia en el cáncer de próstata.

También se ha comprobado que la finasterida produce una elevación de los niveles de LH del orden del 20 %, lo cual sugiere que la DHT ejerce un efecto inhibitorio fisiológico de la secreción de gonadotrofinas. Reduce el volumen de líquido seminal, pero no tiene efecto sobre el número, la forma o la motilidad de los espermatozoides.

Se absorbe bien por vía oral. Tiene una semivida de 6 horas en varones de mediana edad y de 8 horas en ancianos, aunque sus efectos biológicos son mucho más prolongados (los niveles de DHT no retornan a cifras normales hasta 2 semanas después de suspender el fármaco). Se excreta por orina y heces, pero no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Produce disminución de la libido e impotencia en un pequeño grupo de pacientes. Su utilización durante el embarazo interferiría con la normal virilización de la próstata y los genitales externos de los fetos varones. No se ha demostrado que tenga efectos sobre los lípidos séricos o sobre el hueso.

5.2. Inhibidores de la 5α-reductasa de tipo 1

Existen dos tipos de sustancias que inhiben esta isoenzima, el 4-azo-esteroide MK386 y la benzoquinolinona LY191704. Estas sustancias asociadas a la finasterida bajan los niveles plasmáticos de DHT en más del 90 % y se pueden administrar por vía oral o local. Su utilidad potencial estaría en el tratamiento de los trastornos dermatológicos andrógeno-dependientes (acné, hirsutismo y calvicie), ya que al ser inhibidores selectivos de esta enzima, carecen de efectos sobre los órganos sexuales accesorios.

IX. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES FEMENINOS

La actividad anticonceptiva de naturaleza farmacológica se lleva a cabo, principalmente, con sustancias de carácter hormonal o antihormonal que llegan a modificar de manera sustancial los mecanismos de ovulación, fecundación o implantación del huevo fecundado en la mujer e inhiben la espermatogénesis o modifican la actividad de los espermatozoides en el varón. No siempre es fácil y en ocasiones resulta imposible separar la acción estrictamente antifecundatoria de una acción propiamente abortiva; incluso surgen preparados que asocian una sustancia hormonal con otras con claro carácter abortivo, como son las prostaglandinas.

A. ESTRÓGENOS Y GESTÁGENOS

1. Características generales

1.1. Tipos de fármacos

De los estrógenos orales el que más se utiliza es el **etinilestradiol** y, en menor grado, el **mestranol** cuyas potencias estrogénicas son similares en la especie humana. El etinilestradiol tiene un $t_{máx}$ de 1-2 horas, se metaboliza por conjugación y desaparece del plasma casi en su totalidad a las 24 horas. Con el fin de reducir la toxicidad del estrógeno, se ha disminuido la dosis de etinilestradiol a menos de 50 μg (30-40 μg). Por ello debe tenerse muy en cuenta que la biodisponibilidad varía de un individuo a otro (entre el 20 y el 65 %), así como la semivida (de 13 a 27 h); esto repercute en las amplias diferencias que se observan en los niveles estacionarios del producto, con su lógica repercusión sobre la eficacia anticonceptiva. El mestranol es transformado en etinilestradiol.

De los gestágenos son muchos los utilizados (tabla 50-2), bien en forma combinada con estrógenos (linestrenol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel y gestodeno), bien en forma unitaria (medroxiprogesterona). Como se explica en V, 3.2., su acción androgénica es variable. La absorción oral suele ser completa, con un $t_{máx}$ de 1-3 horas, y las semividas oscilan entre 5 y 25 horas. Se unen a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG); si los gestágenos se administran solos, esta proteína disminuye con el tiempo, mientras que si se administran combinados con estrógenos, la proteína aumenta y, simultáneamente, lo hace la concentración de gestágeno. La absorción del acetato de medroxiprogesterona por vía IM en forma *depot* es muy lenta, lo que permite administrarlo cada 2-3 meses.

1.2. Formas de administración

a) Forma combinada. Es la más utilizada; en ella se asocian el estrógeno y el gestágeno en tres posibles combinaciones; las dosis son muy variadas según el preparado utilizado (tabla 50-2).

Tabla 50-2. Composición hormonal de anticonceptivos femeninos

Estrógeno (μg)	Gestágeno (mg)	Nombre comercial
Combinados monofásicos, por vía oral		
Etinilestradiol (50)	Levonorgestrel (0,25)	Neogynona, Ovoplex
Etinilestradiol (50)	Linestrenol (2,5)	Neo Lyndiol
Etinilestradiol (50)	Norgestrel (0,5)	Eugynon
Mestranol (75)	Linestrenol (2,5)	Lyndiol 2,5
Etinilestradiol (30)	Levonorgestrel (0,15)	Microgynon, Ovoplex 30/150
Etinilestradiol (30)	Desogestrel (0,15)	Microdiol, Planum
Etinilestradiol (30)	Gestodeno (0,075)	Gynovin, Minulet
Combinados trifásicos, por vía oral		
Etinilestradiol (30/40/30)	Levonorgestrel (0,05/0,075/0,125)	Triagynon, Triciclor
Etinilestradiol (30/40/30)	Gestodeno (0,05/0,07/0,1)	Trigynovin, Try Minulet
Combinado unimensual, IM		
Estradiol (10)	Dihidroxiprogesterona (150)	Topasel
Unitario plurimensual, IM		
—	Medroxiprogesterona (150)	Depo-Progevera
Administración poscoito, por vía oral		
Etinilestradiol (100)	Norgestrel (1,0)	Eugynon (2 comp.)

α) Preparados *monofásicos:* mantienen una dosificación fija y constante del estrógeno y el gestágeno; se administran diariamente por vía oral desde el 5.° día a partir de la menstruación y se mantienen durante 3 semanas. La suspensión está seguida de menstruación.

β) Preparados *bifásicos:* son secuenciales. En los primeros 10-14 días se emplea un estrógeno solo o asociado a una dosis pequeña de gestágeno, en los días restantes hasta completar las 3 semanas se mantiene la misma dosis de estrógeno, pero se aumenta la de gestágeno.

γ) Preparados *trifásicos:* son también secuenciales. Las dosis de estrógeno y gestágeno se administran a dosis distintas en los períodos inicial, medio y final del tratamiento. Se intenta con ello conseguir un patrón de relación estrógeno/gestágeno más fisiológico. Con los preparados bifásicos y trifásicos se reduce la cantidad total de gestágeno administrado y la incidencia de manchados uterinos que ocurren a mitad de ciclo cuando se emplean dosis muy bajas de estrógenos.

b) Forma unitaria. Contienen gestágenos solos; se pueden administrar de forma continuada, es decir, diaria por vía oral, o de forma plurimensual cuando se administran formas *depot* por vía IM. En algunas países se utilizan implantes subcutáneos de silastic con levonorgestrel (36 mg), que producen anticoncepción efectiva durante 5 años. El implante puede ser extraído, de manera que su efecto es reversible. Carece de los efectos indeseables de los estrógenos, pero puede provocar sangrados irregulares debidos a descamación errática del endometrio hipotrófico.

c) Preparados poscoito. Se han empleado gestágenos solos o altas dosis de estrógenos (p. ej., 2-5 mg/día de etinilestradiol). En la actualidad se prefiere la combinación de 100 μg de etinilestradiol con 1 mg de norgestrel, administrada dentro de las 72 horas poscoito, repitiendo las mismas dosis 12 horas después.

2. Mecanismos de acción

Se admite de forma universal que la eficacia anticonceptiva casi completa de los fármacos hormonales se debe a su acción conjunta a todos los niveles: la función hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar sobre todo una de ellas y sólo secundariamente las demás (tabla 50-3). Los anticonceptivos combinados actúan fundamentalmente en el hipotálamo y la hipófisis, donde inhiben la secreción de gonadotropinas. El estrógeno inhibe la liberación de FSH, suprimiendo así el crecimiento y el desarrollo foliculares; estabiliza además el endometrio, con lo que evita la aparición de hemorragias o manchados. El gestágeno suprime la secreción de LH y su característico pico a mitad del ciclo, impidiendo, por lo tanto, la ovulación. Lógicamente se inhibe la secreción endógena de estradiol y progesterona. El gestágeno, además, produce un engrosamiento del moco cervical que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De forma complementaria, el desequilibrio hormonal provocado por el anticonceptivo altera el en-

Tabla 50-3. Mecanismos de acción anticonceptiva de las principales formas de anticoncepción hormonal

	Inhibición de la ovulación	Inhibición del factor cervical	Efectos sobre transporte del huevo	Influencia sobre el endometrio	Inhibición de la formación de gestágenos
Forma combinada monofásica	++	+	+	+	+
Forma combinada unimensual	++	+	+	+	+
Forma combinada bifásica	++	–	+	(+)	+
Gestágeno «minipíldora»	(±)	(±)	+	(+)	(±)
Gestágeno *depot* plurimensual	+	++	+	++	+
Gestágeno en cápsula de silicona	–	(+)	+	(+)	–
Gestágeno a dosis altas en fase luteínica	–	–	+	+	+
Forma poscoito	–	–	+	(±)	–

dometrio, en el que ocasiona atrofia glandular y reacción seudotemporal de la estroma, que impiden la anidación del blastocisto, y modifica la motilidad de las trompas.

Los anticonceptivos orales que sólo contienen gestágenos presentan un mecanismo de acción más complejo y no siempre previsible, ya que, a su acción gestágena, se pueden añadir acciones estrogénicas, antiestrogénicas y androgénicas, con acciones a múltiples niveles: hipotálamo-hipofisario, ovárico, uterocervical. A su vez, las dosis y las vías de administración añaden nuevas variables. En general, predomina la profunda modificación que ejercen tanto sobre el endometrio, al que atrofian, impidiendo la anidación del óvulo si es fecundado, como sobre la secreción del moco cervical, según se ha expuesto antes. Dosis pequeñas, como las que se emplean en la llamada «minipíldora», inciden principalmente sobre el endometrio y las trompas, sin inhibir la ovulación, por lo que son menos seguras. En cambio, dosis altas, como las que se utilizan con el acetato de medroxiprogesterona *depot,* reducen los niveles de gonadotropinas y evitan sus picos a mitad del ciclo; no afectan, en cambio, los niveles endógenos de estradiol, que permanecen al nivel propio de la fase folicular; el ovario, pues, no está inactivo del todo, si bien no se aprecian folículos maduros ni cuerpos lúteos. Con el enantato de noretisterona, en una primera fase (30-40 días) puede inhibir la ovulación aunque los folículos ováricos son todavía capaces de segregar estrógenos, pero después se recupera la capacidad ovulatoria y la acción anticonceptiva se empareja con la de la «minipíldora», con modificación de la secreción del cuello uterino y modificación del endometrio.

En las formas poscoito se combina la acción antiimplantatoria en endometrio con la modificación de la motilidad tubárica.

3. Efectos farmacológicos, reacciones adversas e interacciones

La consecuencia más evidente es la acción anticonceptiva. Junto a ello, estos preparados tienen efectos beneficiosos: regularizan las menstruaciones, alivian la dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual, y suelen disminuir las pérdidas menstruales, por lo que protegen contra la anemia ferropénica, disminuyen la incidencia de adenomas benignos y de enfermedad fibroquística de mama, reducen la incidencia de hiperplasia endometrial, protegen contra el cáncer de endometrio y la endometritis, reducen la incidencia de quistes foliculares benignos y protegen contra el cáncer de ovario.

Puesto que las dosis son claramente suprafisiológicas, producen numerosas modificaciones metabólicas, que, en algunos casos, son graves. La mayoría de ellas al parecer se debe a los estrógenos, por lo que se ha puesto especial interés en: *a)* reducir al mínimo la dosis de estrógeno; *b)* analizar las condiciones fisiopatológicas en las que el estrógeno presenta mayor riesgo de originar complicaciones; *c)* utilizar cada vez más los gestágenos sin actividad androgénica, y *d)* incrementar la utilización de otros métodos anticonceptivos. Con todo ello parece que ha disminuido la incidencia de complicaciones graves.

Las reacciones más frecuentes, aunque menos graves, son náuseas, que a veces llegan a vómitos, cefaleas, molestias de mama, mareo o aturdimiento, aumento de peso y manchados irregulares; en general, estos síntomas desaparecen tras las primeras administraciones.

Los estudios sobre efectos adversos mejor conocidos se refieren a los anticonceptivos de primera generación, que utilizaban dosis altas de estrógenos y gestágenos con efectos androgénicos. En la actualidad, las dosis de estrógenos son mucho más bajas y los gestágenos carecen de efectos androgénicos o incluso tienen efectos antiandrogénicos, por lo que las complicaciones reales de los anticonceptivos actuales probablemente son mucho menores que las de los anteriores.

3.1. Complicaciones cardiovasculares

Pueden tomar la forma de trombosis coronaria con infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica venosa y arterial, accidentes cerebrovasculares agudos e hipertensión.

Los anticonceptivos elevan 2-3 veces el riesgo relativo de que aparezca enfermedad isquémica del miocardio; este riesgo aumenta con la edad, con el tabaco y con otras

complicaciones, como la diabetes y la hiperlipoproteinemia; por ello se aconseja no utilizar los anticonceptivos hormonales en mujeres mayores de 40 años o de 35 si son fumadoras. El mecanismo puede residir en el aumento de las LDL y VLDL provocado por el estrógeno en dosis iguales o mayores de 50 μg, pero es posible que también influyan las modificaciones en las HDL, como se explica en el capítulo 55. En este sentido, los gestágenos ocasionan cambios variables de aumento o disminución de HDL que puede contribuir a la acción vascular.

Aumenta la incidencia de tromboembolia venosa y arterial, si bien ha disminuido al reducir la dosis de estrógenos. Parece que se debe a varios factores: proliferación endotelial, reducción del flujo venoso, aumento de factores de la coagulación y cambios en la actividad plaquetaria.

El riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares, incluida la hemorragia subaracnoidea, está también aumentado en particular en mujeres de edad avanzada, fumadoras y con hipertensión. El riesgo guarda relación con la dosis de estrógeno y, probablemente, con la de progesterona.

La hipertensión clínicamente manifiesta (> 140 mm Hg de presión sistólica y > 90 mm Hg de diastólica) aparece con un riesgo relativo de 2,6 en mujeres que toman anticonceptivos. Parece que guarda relación con la dosis de gestágeno y el riesgo aumenta con la edad. El mecanismo puede deberse a la acción sobre el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, al aumentar la síntesis del sustrato angiotensinógeno.

3.2. Intolerancia a los carbohidratos

En algunas mujeres aparece intolerancia a la glucosa, observándose aumento de los niveles de glucosa e insulina en plasma después de una sobrecarga, lo que sugiere la aparición de cierto grado de resistencia a la insulina; de hecho se ha apreciado una reducción en el número de receptores insulínicos en algunos sistemas celulares. Esta alteración puede deberse a la progesterona, ya que se observa también con anticonceptivos gestágenos.

3.3. Desarrollo de tumores

Puesto que hay tumores hormono-dependientes, estos fármacos están contraindicados en los casos en que aparecen o existen sospechas pendientes de confirmación. En cuanto a la posibilidad de que ellos mismos promuevan su aparición, no existen conclusiones definitivas. Cuando se administran en asociación al parecer no aumentan el riesgo de aparición de cáncer de mama, endometrio y ovario; por el contrario, muchos informes muestran una reducción del riesgo. Pueden favorecer el desarrollo, por otra parte muy infrecuente, de ciertos tumores hepáticos que, aunque benignos, originan fuertes hemorragias.

3.4. Otras reacciones

Pueden incrementar la concentración de colesterol en la bilis y provocar colelitiasis; en ocasiones reducen la absorción de folatos. Algunas pacientes muestran cierta resistencia a la ovulación espontánea, una vez interrumpida la administración; puede ser necesario utilizar clomifeno, gonadotropinas o bromocriptina si hay hiperprolactinemia. El 5 % presenta depresión y trastornos psíquicos que mejoran con 40-50 mg/día de piridoxina.

La ingestión de anticonceptivos en caso de embarazo puede ocasionar teratogenia en forma de virilización, criptorquidia o deformación de extremidades.

3.5. Interacciones

a) De carácter farmacocinético. Dada la tendencia a reducir al máximo la dosis de estrógeno para evitar sus complicaciones, aumenta el riesgo de que una interacción que disminuya el nivel plasmático reste eficacia al producto. La biodisponibilidad de los productos orales es muy variable de una persona a otra, debido a la abundante metabolización en el intestino y el hígado; esta variabilidad se traduce en la individualidad con que se pueden presentar las interacciones.

La vitamina C facilita la absorción de los estrógenos al competir con ellos en reacciones de conjugación a nivel intestinal. En general incrementan la metabolización de los estrógenos por fenómenos de inducción y reducen su concentración: la rifampicina, el fenobarbital, la primidona, la fenitoína y la carbamazepina. La modificación de la flora intestinal con antibióticos puede repercutir sobre los fenómenos de hidrólisis de glucurónido y sulfato de etinilestradiol, alterando la circulación enterohepática y reduciendo sus niveles plasmáticos; la relevancia de este fenómeno en la clínica anticonceptiva es discutible.

Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo oxidativo de los antidepresivos tricíclicos, algunos β-bloqueantes, el diazepam y la cafeína, y aumentar la conjugación con glucurónido del oxazepam y el lorazepam.

b) De carácter farmacodinámico. Las modificaciones metabólicas explicadas anteriormente pueden alterar la acción farmacológica de los fármacos anticoagulantes, hipoglucemiantes, diuréticos y antihipertensores.

B. OTROS ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS

1. Análogos de la GnRH

Como se explica en el capítulo 49 (v. II, B, 3), modificaciones de la molécula de GnRH originan sustancias que se comportan como antagonistas y como agonistas. La acción mantenida de los agonistas llega a desensibilizar los

receptores de GnRH, tanto hipofisarios como gonadales, provocando así inhibición de la liberación de gonadotropinas e, incluso, interfiriendo en la acción de éstas sobre la esteroidogénesis gonadal. Se comprende, pues, que puedan presentar actividad anticonceptiva.

Los fármacos ensayados en la clínica humana pertenecen al grupo de los agonistas (superagonistas). Su eficacia en la práctica, sin embargo, es muy limitada, como se explica en el capítulo 49 (v. II, B, 6).

2. Antagonistas de la progesterona

Se ha demostrado la eficacia de la **mifepristona** (v. VI), administrada una vez al mes hacia el final de la fase lútea. Su posible acción luteolítica, anteriormente comentada, y la acción antigestágena manifestada sobre el endometrio provocan una clara incapacidad para que el cigoto pueda anidar en el útero, por lo que su acción se convierte en abortiva.

3. Gestágeno incorporado en dispositivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos ocasionan una respuesta inflamatoria del endometrio que impide la implantación del óvulo ya fecundado; a ello se suma la acción fagocítica de células plasmáticas y macrófagos capaces de fagocitar el blastocisto y los espermatozoides. La adición de gestágenos al dispositivo intrauterino interfiere en la adecuada respuesta hormonal del endometrio, incrementando así la inviabilidad de la posible concepción. En el caso de que se incluya cobre, este producto favorece la respuesta inflamatoria.

Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan: hemorragias, dolor, infección pélvica, obstrucción tubárica y, en caso de embarazo por fallo del sistema (1,5-4 %), aborto espontáneo. Posibles causas de hemorragia pueden ser: aumento de actividad fibrinolítica, alteración de los vasos o aumento de la actividad de los mastocitos con liberación local de heparina. La adición de gestágenos puede reducir el riesgo de hemorragias. En cuanto a las infecciones pélvicas, su frecuencia es 4,5 veces mayor que en mujeres que toman anticonceptivos orales; los gérmenes responsables suelen ser: *Neisseria gonorrhoeae,* clamidias, *Escherichia coli, Bacteroides, Peptostreptococcus* y, raramente, *Actinomyces.* También se pueden usar anillos intravaginales que liberan gestágenos solos o asociados, que pueden extraerse sin riesgo antes del coito, aunque este método es el menos seguro de los hormonales.

4. Agentes espermicidas

Se utilizan solos o incorporados a diafragmas vaginales. Los más utilizados son el **nonoxinol-9** (nonilfenoxipolioxietilén-etanol), el cloruro de **benzalconio** y otros agentes surfactantes o iónicos. Los espermicidas penetran la membrana lipoproteica del espermatozoide, aumentan su permeabilidad y provocan pérdida irreversible de su motilidad. Disminuyen la incidencia de infecciones vaginales. Pueden ocasionar reacciones alérgicas locales e irritación. Se ha descrito un ligero aumento del riesgo de anomalías congénitas, pero este extremo está sin confirmar.

X. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS

1. Fármacos con acción hormonal

La administración de testosterona exógena suprime la secreción de gonadotropinas en el hombre e inhibe la espermatogénesis; al mismo tiempo, contrarresta la inhibición de la secreción de testosterona endógena, evitándose así la pérdida de la libido y de la potencia. La acción anticonceptiva requiere una inhibición completa de la espermatogénesis: azoospermia; hasta el momento, esto no se consigue en todos los casos. Se utiliza el **enantato de testosterona,** en dosis de 200 mg IM a la semana, o dosis equivalentes de buciclato (600 mg/12 semanas) que no alteran la libido ni la potencia, aumentan el peso, favorecen el desarrollo de acné y aumentan los niveles de estradiol que, en ocasiones, pueden producir ginecomastia. También se utiliza la asociación del enantato de testosterona (200-500 mg) con el gestágeno acetato de medroxiprogesterona (150-200 mg), en inyección mensual. Esta asociación puede producir acné, ginecomastia, aumento de peso y reducción de la libido. La eficacia de estos métodos para alcanzar azoospermia es de alrededor del 50%.

Los análogos superagonistas de GnRH, aunque eficaces para reducir la secreción de testosterona (v. cap. 49, II, B, 6), no consiguen inhibir adecuadamente la espermatogénesis.

2. Fármacos no hormonales

El **gossypol** es un naftalfenol que se encuentra en la planta de algodón y actúa sobre los tubos seminíferos. Administrado a la dosis de 20 mg durante 60 días, produce reducción del número total de espermatocitos (pero no azoospermia) y pérdida de la motilidad; una vez conseguida la reducción de espermatozoides, se puede disminuir la dosis. La acción es reversible al cabo de un año de tratamiento, pero puede no serlo después de 2-3 años, lo que limita su uso práctico. Produce fatiga, pérdida de la libido, reducción de apetito e hipopotasemia, que al parecer alcanza casi el 5 % de los tratados debido a la pérdida renal de potasio.

Otros fármacos en fase de ensayo son los ácidos indazolcarboxílicos, como la **lonidamina,** que afectan el epitelio germinal del testículo de manera selectiva.

Los métodos de inmunización pasivos, en forma de anticuerpos específicos desarrollados frente a la FSH o frente a diversos componentes del testículo o del propio

espermatozoide, presentan dificultades de diverso tipo en la práctica, por lo que resultan pocos útiles en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

Arnold AP, Gorski RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 413-442.

Bachrach BE, Smith EP. The role of sex steroids in bone growth and development: evolving new concepts. *Endocrinologist* 1996; 6: 362-368.

Bagatell CJ. Androgens in men. Uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-713.

Bardin CW. The anabolic action of testosterone. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.

Benagiano G, Rimiero FM. Long acting contraceptives: present status. *Drugs* 1983; 25: 570-609.

Buckley MMT, Goa KL. Tamoxifen: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 37: 451-490.

Cofrancesco Jr J, Dobs AS. Transdermal testosterone delivery systems. *Endrocrinologist* 1996; 6: 207-213.

Dorflinger LJ. Relative potency of progestins used in oral contraceptives. *Contraception* 1985; 31: 557-570.

Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical use of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 127-205.

Horowitz KB, Wey LL, Sedlacek SM, d'Arville CN. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review. *Recent Progr Horm Res* 1985; 41: 249-317.

Knobil E, Neill JD, eds. *The Physiology of Reproduction,* vols. 1 y 2. Nueva York: Raven Press, 1988.

Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188-215.

Labrie F, Dupont A, Belanger A. *Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer.* En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Filadelfia: JB Lippincott, 1985.

Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo R. Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3829-3838.

Lonning PE, Johannessen DC. Treatment of breast cancer with aromatase inhibitors. *Drugs Today* 1991; 27: 117-132.

Manni A. Pharmacologic manipulation of steroid hormones. Adjunctive therapy in cancer of the breast. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 825-844.

Marx J. Snaring the genes that divide the sexes for mammals. *Science* 1995; 269: 1824-1833.

Matlin SA. Prospects for pharmacological male contraception. *Drugs* 1994; 48: 851-863.

Niechslag E. Testosterone replacement therapy: something old, something new. *Clin Endocrinol* 1990; 45: 261-262.

Pennisi E. Drug's link to genes reveals estrogen's many sides. *Science* 1996; 273: 1171.

Qian SZ, Wang AG. Gossypol: a potential antifertility agent for males. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 329-360.

Riggs BL. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2417-2418.

Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994; 330: 120-125.

Santen RJ. Editorial: Long term tamoxifen therapy: can an antagonist become an agonist? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2027-2029.

Schwartz JI, Van Hecken A, De Schepper PJ, et al. Effect of MK-386, a novel inhibitor of type 1,5α-reductase, alone and in combination with finasteride, on serum dihydrotestosterone concentrations in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2942-2947.

Shenfield GM, Griffin JM. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids: an update. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 15-37.

Silvestre L, Dubois C, Renault M, et al. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone and a prostaglandin analogue *N Engl JMed* 1990; 322: 645-648.

Sinclair AH. New genes for boys. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 998-1001.

Snyder PJ. Clinical use of androgens. *Annu Rev Med* 1984; 35: 207-217.

Taxel P, Prestwood KM. Estrogen for the prevention and treatment of osteoporosis: intervention in the older woman. *Endocrinologist* 1996; 6: 179-185.

Tenover JS. Prostate, petes and pimples. The potential medical uses of steroid 5α-reductase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;

51

Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos. Farmacología uterina

J. Flórez

I. HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS

1. Estructura y biosíntesis de las hormonas neurohipofisarias

Las dos hormonas neurohipofisarias, **vasopresina** u **hormona antidiurética** y **oxitocina,** son nonapéptidos con un peso molecular de cerca de 1.100. En ambas moléculas existe un puente disulfuro entre los residuos de cisteína de las posiciones 1 y 6, formando así una molécula de cistina que constituye un anillo de unos 20 átomos (fig. 51-1). En la mayoría de los mamíferos, incluida la especie humana, el aminoácido 8 de la vasopresina es la arginina, por lo que se denomina **arginina-vasopresina** (AVP), en otras especies el aminoácido 8 es la lisina: **lisina-vasopresina** o **lipresina** (LVP). La oxitocina mantiene la misma estructura general, pero el aminoácido 3 es la isoleucina y el 8, la leucina. Como después se verá, se han obtenido numerosos análogos mediante sustituciones de aminoácidos, que modifican el patrón original de la actividad.

Ambas hormonas se sintetizan de manera independiente, en células neurosecretoras diferentes y a partir de precursores distintos; sin embargo, su analogía es muy clara. Los precursores o preprohormonas son sintetizados en el retículo endoplásmico y posteriormente son procesados y vehiculados en gránulos; contienen un glucopéptido asociado al grupo -NH_2 inicial; está seguido por la secuencia de los 9 aminoácidos de la hormona activa, la secuencia de otro péptido de 92 a 95 aminoácidos denominado **neurofisina** y la secuencia peptídica terminal que concluye con el grupo -COOH. Esta neurofisina posee abundantes grupos de cistina, con un peso molecular de 9.000 a 10.000, y es distinta según el origen de la hormona: en la especie humana, la vasopresina parece que está asociada a la neurofisina I y la oxitocina, a la neurofisina II. En los gránulos de los procesos terminales de las células neurosecretoras se produce la separación de la hormona y su neurofisina, siendo ambas liberadas por los estímulos específicos; hasta el momento, se desconoce la actividad biológica que puedan desarrollar las neurofisinas. La liberación se realiza por el mecanismo de exocitosis Ca^{2+}-dependiente.

2. Localización y proyecciones de las células neurosecretoras

Las técnicas inmunohistoquímicas específicas para la vasopresina, la oxitocina y sus neurofisinas han permitido detallar la localización de las neuronas sintetizadoras de cada hormona y sus correspondientes prolongaciones. La identificación y la localización todavía no son completas, pero han permitido diferenciar de manera definitiva las vías clásicas hipotálamo-hipofisarias de otras vías que proyectan muy extensamente a muy diversas regiones del SNC.

Las vías hipotálamo-hipofisarias nacen en los núcleos magnocelulares supraóptico (NSO)y paraventricular (NPV), y terminan en su mayor parte en la hipófisis posterior (v. fig. 49-1) y una pequeña parte en el infundíbulo y especialmente en la eminencia media. El tracto hipotálamo-neurohipofisario surte de hormonas a la hipófisis posterior, donde las vierte en la circulación, produciendo la acción propiamente hormonal. El tracto hipotálamo-infundibular puede ser la base estructural de la función liberadora sobre hormonas adenohipofisarias, como puede ser el caso de la vasopresina que facilita la liberación de la ACTH. Dentro del NSO, la vasopresina se encuentra en neuronas caudales y la oxitocina, en rostrales; en el NPV, la vasopresina está localizada en neuronas centrales y la oxitocina en las más periféricas.

Pero, además de las proyecciones hipofisarias, tanto el NSO como el NPV proyectan abundantemente a otras estructuras nerviosas, distinguiéndose las proyecciones vasopresínicas y oxitocínicas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo y, en concreto, a la amígdala, y a la médula espinal hasta los segmentos sacros más distales; en su recorrido, las vías conectan con numerosos núcleos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del vago, etc. Dentro de la médula espinal, las terminaciones oxitocínicas se encuentran alrededor del epéndimo, en la sustancia gelatinosa (lámina II) y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior. Las fibras vasopresínicas presentan una distribución más rica en las regiones rostrales del encé-

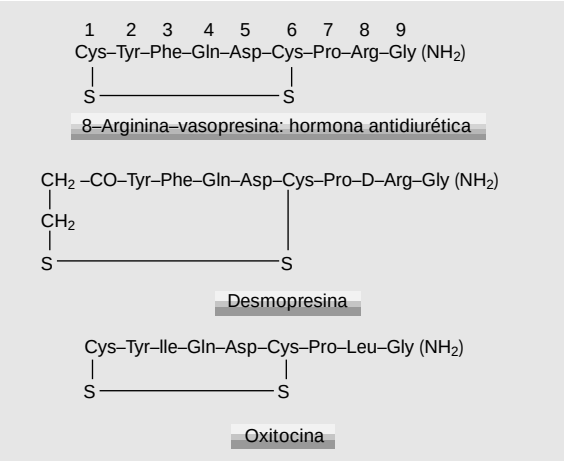


Fig. 51-1. Estructura de las hormonas neurohipofisarias.

falo: núcleo olfatorio, circunvoluciones cingular y recta, núcleo septal, hipocampo ventral, lámina medular externa, estría terminal y núcleos central y medial del complejo amigdalino; pueden llegar también a núcleos talámicos. En el tronco, conectan con el núcleo interpeduncular y otros núcleos, y en la médula se distribuyen principalmente en los núcleos intermediolaterales.

Existen otros grupos neuronales hipotalámicos que originan fibras vasopresínicas u oxitocínicas: el núcleo supraquiasmático (NSQ) y el área hipotalámica lateral (AHL). Desde el NSQ se aprecian proyecciones a *septum,* tálamo medio dorsal, núcleo lateral de la habénula, sustancia gris mesencefálica, hipocampo y amígdala.

El AHL da origen a numerosas proyecciones mesencefálicas y espinales; dentro de la médula terminan en la lámina I, núcleos intermediolaterales donde se encuentran situadas neuronas preganglionares de naturaleza vegetativa simpática (segmentos toracolumbares) o parasimpática (región sacra).

A la vista de esta descripción, se comprende que la actividad biológica de la vasopresina y la oxitocina rebase con creces la función hormonal asociada a su denominación, y que se intente, sobre todo, determinar sus funciones en el SNC.

II. FÁRMACOS ANTIDIURÉTICOS

A. VASOPRESINA

1. Liberación y metabolismo de la vasopresina

La vasopresina es liberada a un ritmo de 150 mU por min/m^2 bajo estímulos osmóticos moderados. La concentración plasmática varía según el grado de hidratación: en individuos sanos hidratados, la concentración es de 1,8 pg/ml, pero puede aumentar en alto grado en caso de deshidratación. Los principales estímulos fisiológicos que favorecen la liberación de vasopresina son el aumento de la osmolaridad del plasma y la reducción del volumen extracelular. Por encima de los 200 mOsm/kg en el plasma, aumenta la secreción de la vasopresina en respuesta a la estimulación de osmorreceptores centrales (quizás el *organum vasculosum* de la lámina terminal y el órgano subfornical, estructuras paraventriculares que carecen de barrera hematoencefálica). La depleción de líquido extracelular estimula barorreceptores auriculares, aórticos y carotídeos. La respuesta es más sensible a los cambios osmóticos (1-2 %) que a los volumétricos (5-10 %), pero su intensidad es mucho mayor frente a los volumétricos que a los osmóticos.

Existen otros estímulos que modifican la secreción de la vasopresina, por acción directa o indirecta (previa modificación de la osmolaridad o el volumen): la hipoxia, el dolor, las náuseas y los vómitos. En cuanto a los sistemas opioides, se sabe que algunas neuronas que segregan vasopresina contienen también péptidos opioides del tipo de la dinorfina; aunque los opioides administrados por vía parenteral pueden ejercer acción antidiurética, no está claro el papel que la secreción dinorfínica puede tener sobre la secreción de vasopresina; de hecho, los agonistas opioides de acción κ (receptores por los que la dinorfina tiene especial afinidad; v. cap. 25) inhiben la liberación de vasopresina. Otros fármacos modifican también la liberación de vasopresina; la incrementan la nicotina, los β-adrenérgicos, los anestésicos, la ciclofosfamida, el clofibrato, la carbamazepina y los barbitúricos; la disminuyen el alcohol, la fenitoína y los α-adrenérgicos; potencia la acción de la hormona la clorpropamida.

En el plasma, la vasopresina está en forma libre, lo que le permite un fácil acceso a los tejidos. Sufre hidrólisis en varios enlaces: en el riñón se hidroliza en el enlace 8-9, dejando libre la glicinamida; en el hígado se rompe el enlace disulfuro 1-6; en el cerebro, a niveles 6-7 y 8-9; la mitad, además, se excreta por riñón. Por todo ello, el aclaramiento es rápido y la semivida, de unos 30-40 min. Ciertas modificaciones en la molécula, como las que se citan a continuación, reducen la susceptibilidad metabólica y prolongan considerablemente la duración de la acción.

2. Acciones de la vasopresina

2.1. Tipos de receptores

Cuando se comparan las acciones fundamentales de la vasopresina y la oxitocina, se comprueba que ambas hormonas tienen actividades intrínsecas en todas ellas, pero sus potencias relativas son tan diferentes que puede hablarse de receptores distintos para las acciones fundamentales de la vasopresina (actividad antidiurética y acción vasoconstrictora) y de la oxitocina (contracción uterina y eyección de leche).

El desarrollo de análogos de cada hormona mediante sustituciones adecuadas permitió diferenciar aún más la actividad sobre estos efectos (tabla 51-1). En el caso de la vasopresina, la desaminación de la cisteína en posición 1 y la sustitución de la L-arginina por la forma D ori-

Tabla 51-1. Perfil de actividad de las hormonas neurohipofisarias y de sus derivados agonistas y antagonistas[a]

	Actividad antidiurética (V_2)	Actividad vasopresora (V_1)	Actividad oxitócica	Actividad lactoeyectora
Vasopresina	323	369	14	70
Oxitocina	4	4	520	475
Desmopresina	1.200	0,4	1,5	0,4
dVDAVP[b]	1.200	Antagonista	8	—
[Phe^2, Orn^8] OT[c]	0,55	124	~ 1	7
[Thr^4, Gly^7] OT[d]	0,002	< 0,01	166	802

[a] Según Manning y Sawyer.
[b] 1-Desamino-[4-valina,8-D-arginina]-vasopresina.
[c] [2-Fenilalanina,8-ornitina]-oxitocina.
[d] [4-Treonina,7-glicina]-oxitocina.

gina la dDAVP o **desmopresina** (fig. 51-1), con un notable incremento de la actividad antidiurética, un fuerte descenso de la actividad constrictora y una prolongación de la acción por resistir mejor la hidrólisis. Lo mismo sucedió si, además, se sustituye el residuo Gln por Val (dVDAVP). Ello indujo a proponer dos tipos de receptores: el V_1, responsable de las acciones vasoconstrictora y glucogenolítica en hepatocitos de rata, acciones mediadas por la activación del sistema de fosfoinosítidos, y el V_2 responsable de la acción antidiurética en el túbulo renal, mediada por la activación del sistema adenililciclasa. Las acciones sobre el SNC no se ajustan claramente a estos dos tipos de receptores.

Los receptores V_1 y V_2 fueron clonados, habiendo aparecido dos subtipos V_{1A} y V_{1B}. Todos ellos poseen la estructura de siete segmentos transmembrana que corresponden a los receptores asociados a proteínas G, con longitudes de 418 y 424 aminoácidos (V_{1A} y V_{1B}) y 371 aminoácidos (V_2) en la especie humana (v. cap. 3).

Los V_1 están asociados a $G_{\alpha q}$, por lo que su activación estimula la fosfolipasa C con producción de IP_3 y diacilglicerol, facilitación de la acción de Ca^{2+} y activación de fosfolipasa A_2 para liberar ácido araquidónico y producir eicosanoides. Los receptores V_1 se encuentran ampliamente distribuidos en el músculo liso vascular, miometrio, vejiga urinaria, hepatocitos, adipocitos, plaquetas, células intersticiales de la médula renal, *vasa recta* del riñón, células epiteliales del tubo colector en su porción más cortical, bazo, testículo y SNC. Los receptores V_2 están asociados a $G_{\alpha s}$, por lo que su activación estimula la adenililciclasa con producción de AMPc. La posterior activación de la PKA provoca fosforilación de proteínas, algunas de las cuales están relacionadas con la movilización y ubicación de la *acuaporina 2* en la membrana apical de las células principales del tubo colector del riñón (fig. 51-2). La acuaporina 2 es miembro de una familia de cuatro acuaporinas (AQP) (antiguamente denominadas *channel forming integral protein, CHIP*), que son moléculas tetraméricas organizadas para formar canales que facilitan el paso del agua a favor del gradiente osmótico. Por ello se encuentran localizadas en las membranas de células epiteliales que muestran grandes flujos de agua: AQP1 en los hematíes y células del tubo contorneado proximal del riñón; AQP2 en las células principales del tubo colector renal; AQP3 en el tubo colector a nivel medular y en células del colon, y AQP4 en células osmorreceptoras de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Precisamente, en una forma de diabetes insípida de carácter nefrógeno se ha detectado una mutante del gen que expresa AQP2.

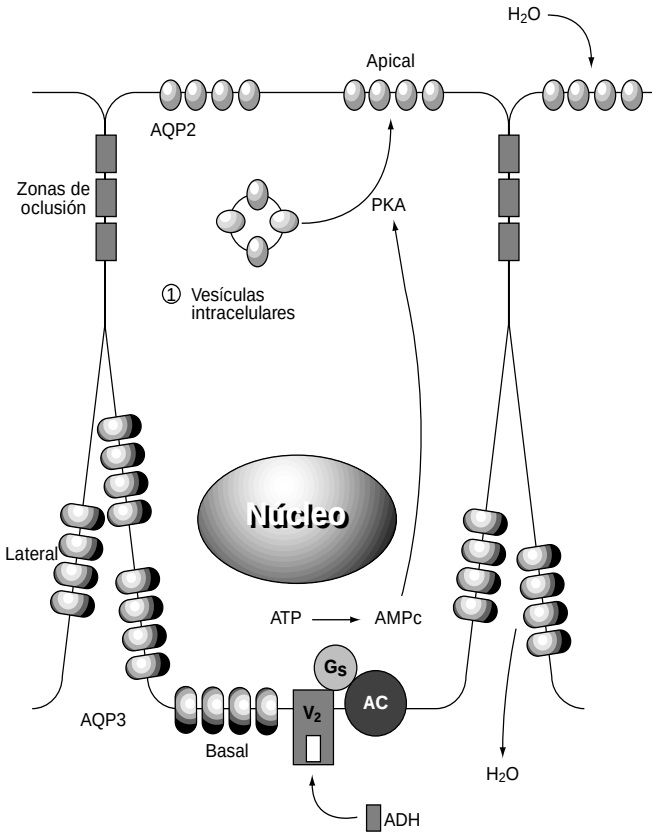


Fig. 51-2. Acciones de las acuoporinas (AQP) 2 y 3 en las células principales del tubo colector renal. La hormona antidiurética (ADH) activa los receptores vasopresínicos (V_2) asociados a proteína G_s, con formación de AMPc y activación de la enzima PKA. La fosforilación consiguiente promueve la exteriorización de los canales de agua AQP2 en la membrana apical, facilitando así la permeabilidad al agua. Las AQP3 se localizan selectivamente en la membrana basolateral.

2.2. *Acción renal*

La vasopresina actúa sobre los receptores V_2 situados en la superficie basolateral de las células principales del tubo colector (fig. 51-2). Como se explicó en el capítulo 47 (v. 1), el mecanismo contracorriente establece un gradiente osmótico corticomedular. La orina que abandona el túbulo contorneado distal y enfila el tubo colector es hipotónica o isotónica respecto al plasma; si el epitelio del tubo colector es permeable, el agua pasará desde la luz del túbulo hacia el intersticio, en razón del gradiente osmótico (v. fig. 47-1). Es la hormona antidiurética el elemento que permeabiliza el epitelio tubular; para ello, activa la formación de AMPc y, a través de la proteín-cinasa AMPc-dependiente, se modifican las acuoporinas 2 para abrir los canales de agua, de forma que ésta fluye con rapidez a través de la membrana celular a favor del gradiente luz-intersticio. La existencia de vasopresina es, pues, indispensable para la reabsorción tubular de agua; mediante esta acción asegura la tonicidad del medio extracelular.

2.3. *Acción cardiovascular*

Por su interacción con receptores V_1, situados en las células musculares lisas de los vasos, produce vaso-

constricción generalizada en los territorios cutáneo, coronario y esplácnico. La afinidad por estos receptores es inferior a la de los V_2, por lo que a concentraciones fisiológicas la vasopresina circulante no participa en el tono vasomotor. En algunos tipos de hipertensión esencial puede hacerlo, como se desprende de la acción hipotensora que ejercen algunos antagonistas V_1. La acción constrictora puede ser utilizada para evitar hemorragias (p. ej., en varices esofágicas), pero puede desencadenar un ataque de ángor.

Es posible que los sistemas neurales vasopresínicos que conectan con núcleos vegetativos del tronco cerebral y de la médula participen en mecanismos de regulación cardíaca y vasomotora, pero su papel todavía resulta oscuro.

2.4. Otras acciones

La vasopresina facilita la liberación de ACTH, aunque no tiene el papel fisiológico de la corticoliberina, estudiada en el capítulo 49. A altas concentraciones puede estimular el miometrio. En cuanto a la función que pueda cumplir en el SNC en los procesos de aprendizaje y memoria, en el envejecimiento, en el control del dolor, en diversas formas de conducta, así como sus interacciones con otros moduladores, no es posible presentar una visión concluyente y segura, por lo que se deberá recurrir a publicaciones más especializadas.

Puede incrementar la liberación del factor VIII de la coagulación en el endotelio vascular y, así, facilitar la coagulación.

3. Reacciones adversas e interacciones

Si la acción se prolonga y se produce una retención excesiva de agua, lo que puede ocurrir con los preparados de acción prolongada como el **tanato de vasopresina,** aparecerán síntomas de intoxicación hídrica e hiponatremia: fatiga, náuseas y confusión. A dosis altas o en pacientes con insuficiencia coronaria pueden provocar síntomas anginosos con alteraciones ECG propias de la isquemia miocárdica. Dosis grandes también pueden incrementar la motilidad gastrointestinal y provocar náuseas, retortijones, diarrea y defecación. En mujeres pueden provocar molestias uterinas. El tanato puede producir reacciones alérgicas.

La desmopresina por vía nasal a grandes dosis puede provocar cefalea, náuseas, pequeños aumentos de presión arterial y congestión nasal.

Pueden incrementar la acción antidiurética de la vasopresina los fármacos clorpropamida, paracetamol e indometazina. La antagonizan, en cambio, el carbonato de litio y la demeclociclina; se sabe que el litio administrado crónicamente tiene capacidad de reducir la expresión de las acuoporinas 2; ésta puede ser la causa de su acción antagónica sobre la vasopresina y de la producción de cuadros de diabetes insípida.

4. Aplicaciones terapéuticas

La *diabetes insípida* de origen central, idiopática, familiar o secundaria a cualquier afectación, responde particularmente bien a la vasopresina y derivados. Si la diabetes insípida es parcial, pueden bastar otros fármacos que faciliten la liberación o la acción de la vasopresina.

La solución acuosa de vasopresina administrada IM o SC actúa con rapidez, pero durante poco tiempo (2-8 horas), lo que obliga a repetir con frecuencia la administración; la dosis es de 5-10 U en adultos y 2,5-10 U en niños, cada 6-8 horas. El tanato de vasopresina por vía IM produce una acción que puede durar 1-3 días, lo cual resulta útil en diabetes moderadas o graves estables; la dosis es de 1,25 a 5 U en adultos y 1,25-2,5 U en niños, cada 1-3 días.

La desmopresina intranasal tiene una acción que dura entre 6 y 20 horas; inicialmente se administran dosis pequeñas, que se van aumentando en función de la respuesta. La dosis en adultos es de 0,1 ml de una solución de 0,1 mg/ml, 2 veces al día, pero puede aumentarse hasta 0,4 ml/día en una sola dosis o en 2-3 dosis al día. En niños de 3 meses a 12 años se administran 0,05-0,3 ml/día en 1 o 2 dosis. Por vía parenteral, la dosis de desmopresina es de 0,5-1 ml/día en 2 dosis.

Existe una forma oral de acetato de desmopresina, aún no introducida en España, con dosificación de 0,1 y 0,2 mg, cuyos efectos corresponden a los de 5 y 10 μg de desmopresina nasal. Puede producir pequeños y pasajeros aumentos de SGOT.

La lipresina (lisina-vasopresina) por vía nasal se administra mediante nebulizador: una nebulización en cada orificio nasal, 3 o 4 veces al día.

En algunos casos de *varices esofágicas* por hipertensión portal, la infusión de vasopresina puede reducir la presión en el sistema porta. Se administran 100 U de vasopresina en 250 ml de suero glucosado; se comienza con 0,3 U/min durante 30 min; si la respuesta es eficaz, se va aumentando en intervalos de 30-60 min hasta alcanzar la dosis de 0,9 U/min durante 2-4 horas.

B. OTROS FÁRMACOS ANTIDIURÉTICOS

1. Benzotiazidas

A pesar de su acción diurética, las tiazidas reducen la poliuria de la diabetes insípida; su acción es particularmente útil en la diabetes insípida de naturaleza nefrógena, que es resistente a la hormona antidiurética, en la que disminuyen la cantidad de orina eliminada diariamente.

El mecanismo de acción todavía no está aclarado. Se piensa que la depleción salina y la moderada depleción del volumen extracelular determinan una reducción en la carga que se ofrece al túbulo proximal del riñón. En estas condiciones aumenta proporcionalmente la cantidad

de sal y agua reabsorbidas en el túbulo proximal, disminuyendo así el volumen que se ofrece al tubo colector, donde debe actuar la hormona antidiurética. Para que las tiazidas sean eficaces, es preciso reducir el contenido de sodio de la dieta.

Se emplean las mismas dosis recomendadas para promover su acción diurética. En cuanto a las reacciones adversas, véase capítulo 47.

2. Clofibrato

Es un hipolipoproteinemiante que ejerce también acción antidiurética en las diabetes insípidas de origen central ligeras a moderadas, en las que 2 g de fármaco consiguen reducir la diuresis al 50 %. No es útil en las diabetes intensas en las que hay una completa supresión de la secreción de hormona antidiurética. El fármaco actúa a nivel central, facilitando la secreción de la hormona, por lo que es ineficaz en las de origen nefrógeno.

La dosis es de 1,5-2 g/día en 3 dosis; entre las reacciones adversas más comunes destacan las propias de la intolerancia gastrointestinal (v. cap. 55).

3. Clorpropamida

Es un hipoglucemiante oral (v. cap. 54) que, además, muestra una influencia sensibilizadora sobre la acción de la hormona antidiurética en el propio tubo colector; también parece que facilita la liberación de la hormona a nivel central. Por este motivo reduce el aclaramiento de agua libre, pudiendo utilizarse en diabetes insípidas moderadas de origen central.

A la dosis diaria de 250 mg reduce la diuresis acuosa al 50 % y su acción se suma a la de las tiazidas o del clofibrato. Su principal inconveniente es la hipoglucemia que produce, que obliga a un control permanente difícil de conseguir en algunos pacientes (p. ej., niños). La dosis habitual es de 250-500 mg/día, pero puede reducirse si se asocia a otro producto.

III. FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD UTERINA

A. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Excitabilidad y contractilidad uterinas

Como órgano compuesto por fibra muscular lisa, el útero posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar ondas de despolarización que se propagan y que causan contracciones espontáneas. Esta actividad autónoma, sin embargo, se encuentra sometida a numerosas influencias: el sistema autónomo simpático y parasimpático, los mediadores sintetizados probablemente *in situ,* como las prostaglandinas, las hormonas de diverso tipo entre las que destacan la oxitocina y las hormonas gonadales, y la propia influencia del contenido uterino, es decir, la actividad fetal y la actividad de los órganos anejos, entre los que destacan la placenta y el amnios. Este complejo conjunto de influencias operan de manera diferente y cambiante según su momento específico de actividad. Su acción se ejerce, en su mayor parte, a través de los respectivos receptores situados en la pared de las células musculares lisas; las consecuencias de la interacción entre los diversos ligandos y sus receptores pueden desencadenar cambios bruscos o modificar las condiciones de respuesta mediante procesos de sensibilización (caso del estrógeno) o hiposensibilización (caso de la progesterona). En último término, las modificaciones iónicas y muy particularmente las del Na^+ y Ca^{2+} desencadenarán los cambios de potencial de membrana y los cambios en la actividad contráctil.

La contracción muscular uterina está precedida por una reducción del potencial de membrana sobre la que se superponen varios potenciales de espiga. Esta onda de excitación se propaga de una célula a otra, a favor de los abundantes contactos de baja resistencia que existen entre ellas (uniones de tipo *gap*).

Existen áreas donde al parecer se inician estas ondas de despolarización comportándose como marcapasos. El Na^+ desempeña un papel evidente en la génesis de estas ondas, pero no es alterado por la tetrodotoxina, por lo que se descarta la existencia de canales de Na^+ voltaje-dependientes. La existencia de Ca^{2+} en el medio es indispensable para mantener la excitabilidad muscular, a pesar de lo cual son pocos los iones que penetran en la célula e insuficientes para provocar la contracción. Ésta se debe a mecanismos de movilización interna de Ca^{2+} y a la consiguiente actuación de las cinasas de cadenas ligeras de miosina.

Entre las influencias señaladas destacan las actividades parasimpática y simpática que, aunque no son esenciales, modulan la actividad uterina. En el útero grávido humano, la acción α es activadora y la β_2 inhibidora, como se explicará más adelante. El número de receptores puede variar en condiciones fisiológicas y patológicas, así como la respuesta a su activación. Las prostaglandinas son poderosas activadoras de la contracción uterina, siendo sintetizadas abundantemente en el tejido amniótico durante el embarazo, pero también se forman en el miometrio y el endometrio, y pueden participar en la patogenia de los cuadros dismenorreicos.

La progesterona y el estradiol actúan de forma contrapuesta sobre la fibra lisa uterina. La progesterona es capaz de producir hiperpolarización de la membrana celular, limitando así la velocidad de propagación de la onda de despolarización, y de aumentar la fijación de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, con lo que reduce su disponibilidad a la altura de las proteínas contráctiles. Las fibras musculares lisas del útero no embarazado tienen un potencial de membrana de –40 mV, mientras que durante el embarazo pasa a –60 mV; es posible que esa hiperpolarización se deba a la actividad predominante de la progesterona. Los estrógenos, por el contrario, promueven la excitabilidad de la fibra lisa, la aparición de contracciones espontáneas y la mayor sensibilidad del miometrio a la acción de sustancias estimulantes. Esta influencia hormonal se ejecuta, al menos parcialmente, mediante modificaciones en el número o en la afinidad de receptores para diversos mediadores. Los estrógenos, por ejemplo, incrementan el número de receptores α-adrenérgicos y de receptores de oxitocina, mientras que la progesterona puede inhibir o dificultar esa acción. Así pues, la relación local estrógeno/gestágeno a lo largo del ciclo femenino y del embarazo constituye uno de los factores condicionantes de la actividad uterina.

2. Fisiología del parto

Convergen dos procesos que, en principio, son independientes entre sí, pero se necesitan mutuamente para que los mecanismos del parto consigan el objetivo de expulsar el feto de manera adecuada: por un lado, el desarrollo de un aparato contráctil que opera de forma sincrónica bajo la acción de estímulos que se suceden con un ritmo creciente; por el otro, la maduración progresiva del cuello uterino, que favorece su apertura creciente hasta quedar completamente eliminado; esto significa una modificación profunda en la textura histológica del cuello.

A falta de un conocimiento exacto de las señales y los mecanismos que inician y propagan los movimientos uterinos durante el parto, de-

ben señalarse los factores que, según se sabe, tienen una determinada influencia.

a) Oxitocina. Aunque el parto se puede iniciar en mujeres que carecen de hipófisis, es bien conocido que la sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta extraordinariamente en las últimas semanas del embarazo y que en la fase del parto la fibra uterina responde con elevada sensibilidad a la oxitocina. Este aumento de sensibilidad puede deberse al incremento del número de receptores de oxitocina que se observa en las últimas semanas del embarazo. Pero, además, la propia estructura de la fibra lisa uterina y su distensión pueden ser responsables de una mayor capacidad de respuesta. Piénsese, por ejemplo, que la situación de las uniones de tipo *gap* entre las fibras, incluido el número de sus elementos de unión o «conexones», no es estática y fija, sino que puede variar en función de diversas influencias; el aumento de estos elementos implica una propagación de estímulos más rápida. Asimismo, la capacidad de la oxitocina para inhibir la fijación del Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico en la célula del miometrio aumenta 10.000 veces a lo largo del embarazo.

b) Prostaglandinas. La respuesta del útero a las prostaglandinas no se modifica tan marcadamente como en el caso de la oxitocina, pero su influencia parece manifiesta por varias razones: la poderosa acción estimulante que poseen, la abundante síntesis que tiene lugar en el útero y en la membrana amniótica, síntesis que aumenta en las últimas semanas, y la capacidad de favorecer también la maduración del cuello.

c) Relación estrógeno/gestágeno. Su influencia depende de cómo alcance esta relación las propias fibras musculares uterinas; ya se ha indicado que las hormonas modifican, entre otras acciones, el número y la actividad de receptores respecto a diversos mediadores, por ejemplo del sistema adrenérgico y de la oxitocina. Pero, además, afectan profundamente la actividad intracelular de las células hormono-sensibles, entre las que destacan las propias células del miometrio.

B. OXITOCINA

1. Biosíntesis y liberación

Los procesos de síntesis y liberación de la oxitocina y su correspondiente neurofisina se han descrito en I, 1. Es preciso recordar que es sintetizada en neuronas diferentes de las que segregan vasopresina y que también emiten prolongaciones a estructuras encefálicas, del tronco cerebral y de la médula espinal; dentro de la médula al parecer se concentran más en las láminas I y II del asta posterior, relacionadas con la sensibilidad.

La secreción de oxitocina es favorecida principalmente por estímulos sensitivos del cuello uterino, de la vagina y del pezón mamario. También la deshidratación puede facilitar su liberación, aunque la actividad antidiurética de la oxitocina es casi nula, como se aprecia en la tabla 51-1.

2. Acciones fisiofarmacológicas

2.1. Acción oxitócica

Ya se ha explicado el posible papel de la oxitocina en la actividad del útero no grávido y la respuesta en función del ambiente hormonal que lo controla. La sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta progresivamente a lo largo del embarazo, de forma paralela a su actividad espontánea, siendo máxima en las fechas próximas al parto; aumenta simultáneamente el número de receptores de la oxitocina. La oxitocina actúa sobre receptores específicos, claramente diferenciados de los receptores de la vasopresina; no se han encontrado todavía, sin embargo, antagonistas que actúen con selectividad absoluta sobre los receptores oxitocínicos, ya que también muestran afinidad por los vasopresínicos.

La oxitocina incrementa el ritmo y la intensidad de las contracciones, que suelen adoptar un patrón fisiológico de propagación desde el *fundus* hasta el cuello; si las dosis no son altas, las ondas de contracción están seguidas de relajación completa, de forma similar a como lo hacen las contracciones denominadas fisiológicas. Esto, sin embargo, no significa que haya simultánea y necesariamente una maduración del cuello, que puede no establecerse a pesar de que el útero responda plenamente a la acción de la hormona. A dosis altas, las contracciones se suceden con aumento del tono basal, sin que haya relajación plena entre dos contracciones.

La oxitocina estimula la producción de potenciales espiga en las células miometriales, aumentando la frecuencia de descarga y el número de potenciales presentes en una descarga, así como su amplitud.

2.2. Otros efectos

La oxitocina estimula de manera específica las células mioepiteliales que se hallan en las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria, favoreciendo así el paso de la leche desde los canales alveolares hasta los grandes senos. Esto aumenta la eficacia de la acción succionadora del lactante.

A dosis bajas carece de efectos vasculares, pero a dosis altas puede producir hipotensión arterial; igualmente, a dosis altas muestra cierta actividad antidiurética que llega a ocasionar intoxicación hídrica, sobre todo si se acompaña de abundante infusión líquida.

En el SNC, la extensa distribución de la oxitocina hace suponer que cumple una función determinada. En experimentación animal se le ha adscrito un papel opuesto al de la vasopresina, relacionado con los fenómenos de extinción de memoria. Aplicada localmente en la médula sacra, donde hay terminaciones oxitocínicas, provoca inhibición de la actividad bioeléctrica que no es antagonizable por estricnina, lo que descarta la posibilidad de que la acción inhibidora se deba a liberación del transmisor inhibidor glicina (v. cap. 24, III, 2).

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía parenteral, nasal y bucal, pero la primera es la más usada porque permite una dosificación mejor y más controlada. En la sangre se encuentra en forma libre, difunde con facilidad a los tejidos y tiene una semivida de 12-17 min. Se inactiva en hígado y riñón, pero existe una aminopeptidasa en el plasma, denominada oxi-

tocinasa, cuya concentración aumenta durante el embarazo; quizá sea de origen placentario.

4. Reacciones adversas

Utilizada para inducción del parto a dosis moderadas, carece de efectos adversos, a menos que existan condiciones intrínsecas del útero que contraindiquen su administración. El uso irreflexivo de la oxitocina, sola o combinada con otros oxitócicos, puede producir hipertonía uterina, complicaciones fetales por alteraciones del riego fetal y rotura uterina. A grandes dosis puede causar intoxicación hídrica con convulsiones. El aumento de ictericia neonatal adjudicada al excesivo uso de oxitocina no parece que esté relacionado con la oxitocina en sí misma, sino con el aumento paralelo de la prematuridad.

Contraindicación relativa es la existencia de cicatrices uterinas por cesáreas previas, aunque una sola cesárea con sección baja no parece que aumente el riesgo de complicaciones en el embarazo siguiente; son contraindicaciones absolutas las distocias de diverso tipo.

5. Aplicaciones terapéuticas

Inducción del parto. Es el agente de elección cuando la inducción está realmente indicada. Se administra por infusión IV en una solución de 10 mU/ml; se inicia a la velocidad de 0,5 mU/min y se aumenta progresivamente a razón de 1-2 mU cada 30-40 min. La dosis se incrementa hasta obtener la máxima respuesta uterina (3-4 contracciones similares a las del parto normal en 1 min), sin que haya signos de sufrimiento fetal. En la mayoría de los casos, ésta se consigue con la dosis de 5 mU/min. Conforme avanza el parto, se va reduciendo la dosis.

Para vencer la *atonía posparto y* prevenir la hemorragia, se emplean 20-40 mU/ml en solución glucosalina a la velocidad de 40 mU/min. Por vía IM se administran 3-10 U.

Por vía nasal, para favorecer la *eyección de leche,* está indicada una nebulización 2-3 min antes de dar de mamar.

C. PROSTAGLANDINAS

En el capítulo 20 se exponen las propiedades generales de las prostaglandinas. Con fines oxitócicos se emplean el **dinoprost** (PGF_2), la **dinoprostona** (PGE_2) y el **gemeprost** y la **sulprostona** (análogos de la PGE_1, pero con propiedades de $PGF_{2\alpha}$).

1. Acciones farmacológicas y formas de utilización

En comparación con la actividad de la oxitocina, las prostaglandinas se caracterizan por aumentar las contracciones uterinas en los primeros meses del embarazo, cuando el útero aún es resistente a la oxitocina, sobre todo en el segundo trimestre. En las primeras semanas del embarazo, las dosis requeridas son elevadas y pueden ocasionar reacciones adversas inaceptables. La $PGF_{2\alpha}$ se comporta como un estimulante uterino más constante que la PGE_2, tanto en el útero grávido como en el no grávido. Su acción se suma a la de la oxitocina, porque ambas actúan sobre receptores diferentes.

Las prostaglandinas favorecen, además, la maduración del cuello uterino, ablandándolo y dilatándolo por alterar la estructura del colágeno. Por eso se pueden emplear en forma de gel administrado en forma extraamniótica, intracervical o intravaginal (pesario) en la fase previa a la inducción; con ello se ha reducido el número de cesáreas. Pero no se descarta la posibilidad de que, al mismo tiempo, inicien la inducción del parto con el consiguiente riesgo de sufrimiento fetal. Por esta razón, la parturienta sometida a maduración del cuello debe estar bajo vigilancia.

La dinoprostona se puede administrar por diversas vías: oral, intrauterina, endocervical, vaginal y parenteral. La utilización de estas vías, la dosis y la frecuencia de administración depende de las indicaciones (v. cap. 20, I, 5.7): preparación cervical previa a la inducción del parto (infusión extraamniótica o aplicación vaginal en forma de gel, pesario, tableta vaginal), inducción y facilitación del parto (0,5-1 mg oral cada hora), control de hemorragia posparto (infusión IV), evacuación de mola hidatidiforme y de feto muerto (administración de pesarios y geles vaginales), inducción de aborto en el segundo trimestre (en aplicación extraamniótica o intraamniótica, con oxitocina o sin ella o con soluciones hipertónicas) y preparación del cuello para provocar aborto por aspiración en el primer trimestre (administración vaginal).

Las indicaciones del dinoprost son similares a las de la dinoprostona; se usa principalmente en forma de solución, pero puede provocar bronconstricción. El gemeprost se emplea en forma de pesario de aplicación vaginal, sobre todo con fines abortivos, bien para preparar el cuello uterino o intervenir quirúrgicamente en el primer trimestre, bien para provocar aborto directo en el segundo; es una de las prostaglandinas que se asocia al antigestágeno mifepristona.

2. Reacciones adversas

La administración inadvertida de dosis altas en el territorio vascular produce hipotensión grave y colapso. La hiperestimulación uterina puede causar rotura uterina (de acuerdo también con las características de la intervención que se practique) y muerte fetal. Pueden producir dolor uterino, alteraciones fetales, náuseas, vómitos, diarrea, temblores, cefalea y mareos, de intensidad relacionada con la dosis y las posibilidades de absorción sistémica. El dinoprost puede provocar broncoconstricción.

D. ALCALOIDES ERGÓTICOS

1. Estructura química

En el capítulo 16 se indican la naturaleza y la estructura de los alcaloides del cornezuelo de centeno. La **ergobasina** o **ergonovina** y su derivado sintético **metilergobasina** son derivados ergóticos con estructura amídica que se caracterizan por tener muy escasa actividad bloqueante α-adrenérgica y poderosa actividad estimulante de la musculatura lisa.

2. Acciones farmacológicas

Destaca la intensa estimulación de la fibra lisa uterina, efecto propio de la acción mayor de todo el grupo de alcaloides ergóticos. También pueden actuar en otras fibras lisas, como en las vasculares o en la pared gastrointestinal; esta acción se debe a que es un agonista parcial de los α-adrenoceptores, aunque su afinidad por receptores dopaminérgicos y serotonérgicos es también escasa, mostrando manifestaciones variables de agonismo parcial y de antagonismo según los modelos utilizados. Pueden producir vómito, aunque en menor grado que la bromocriptina.

En el útero, la ergobasina produce contracciones intensas e irregulares, con aumento del tono basal tanto en el útero inmaduro como en el grávido, aunque éste es más sensible. Debido a este tipo de respuesta, que puede ser contraproducente para la buena dinámica del parto y para la vida del feto, sólo se debe usar cuando el feto ha iniciado su expulsión.

En general, la acción vasoconstrictora es débil, pero puede ser suficiente para desencadenar espasmos en regiones hipersensibles, por ejemplo, el territorio coronario. Esto ha dado origen al test de la ergonovina empleado para diagnosticar isquemias coronarias de carácter funcional.

3. Características farmacocinéticas

La ergobasina se absorbe por vía oral en mayor grado que la ergotamina, con un $t_{máx}$ de 60-90 min. El aumento de actividad uterina se aprecia ya a los 10 min de una dosis oral de 0,2 mg de ergobasina, administrada después del parto o antes si es por vía IV o IM. La semivida es de 0,5-2 horas.

4. Reacciones adversas

Aparte el lógico dolor uterino a causa de la contracción, pueden producir vasospasmo en diversos territorios, náuseas y vómitos, hipertensión; el efecto es mayor por vía IV que por vía IM u oral.

5. Aplicaciones terapéuticas

No se deben emplear para inducir el parto sino para incrementar la contracción uterina y evitar el útero atónico y las hemorragias; se administra ergonovina o metilergonovina a la dosis de 0,2-0,3 mg por vía IM, o por vía IV si es precisa una acción muy rápida. Si la involución uterina de los primeros días y semanas después del parto es muy lenta, se administra por vía oral, 0,2-0,4 mg 2-4 veces al día durante 2-7 días.

E. RELAJANTES UTERINOS

1. Definición y objetivos

Son fármacos que deprimen las contracciones uterinas espontáneas. Se emplean para tratar el parto prematuro hasta que el feto madure lo suficiente para asegurar su supervivencia. También sirven para demorar temporalmente el parto prematuro y permitir que los corticoides, administrados de urgencia a la madre, tengan tiempo para incrementar la síntesis del surfactante pulmonar en el feto (v. cap. 43). Una vez diagnosticado el parto prematuro deben sopesarse los riesgos y beneficios de la inhibición del parto frente a los que entraña permitir que el parto avance. Los riesgos de inhibir el parto son los propios del fármaco empleado para inhibirlo y los derivados de mantener el feto en el útero, en circunstancias en que sería más conveniente que saliera (corioamnionitis, *abruptio placentae,* hemorragia incoercible, muerte fetal, enfermedad grave materna y sufrimiento fetal). Los riesgos de no inhibir el parto suelen considerarse más graves que los de inhibirlo, sobre todo si la edad de gestación es menor de 34-36 semanas y las membranas no están rotas; una vez rotas es preferible proceder a la expulsión.

Puesto que el estímulo provocador del parto prematuro no suele ser conocido, el tratamiento es inespecífico. Los relajantes uterinos más utilizados en la actualidad son los fármacos **adrenérgicos** β_2, analizados en III, C, 3 del capítulo 15, que han relegado, en mayor o menor grado, el empleo de otros inhibidores uterinos, como las **sales de magnesio** y el **alcohol.** Fármacos menos empleados, pero con potencialidad tocolítica, son los **inhibidores del calcio** y los **inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.**

2. Estimulantes β_2-adrenérgicos

Los fármacos empleados son: **ritodrina, terbutalina, salbutamol, fenoterol** y **hexoprenalina.**

2.1. Acciones farmacológicas

En el útero grávido, los estimulantes β_2 inhiben la contracción uterina, tanto la espontánea como la provocada por diversos estímulos. Esta acción es dosis-dependiente, pero su intensidad resulta limitada por otros efectos β_2 generados con el lecho vascular, como la vasodilatación que hace reducir la resistencia periférica y la presión diastólica (v. cap. 15). Puesto que la selectividad β_2 es sólo relativa, estimulan también la frecuencia cardíaca entre 10

Tabla 51-2. Dosificación de β-adrenérgicos como inhibidores uterinos

	Dosis inicial (infusión IV)	Dosis de mantenimiento (oral)
Fenoterol	1 μg/min, aumentar hasta 6 μg/min, mantener durante 6 horas y reducir durante otras 6 horas	5-7 μg cada 4 horas
Hexoprenalina	0,5-2 μg/min	500 μg cada 8 horas
Ritodrina	100 μg/min, aumentar hasta 350 μg/min y continuar durante 12 horas	10 mg cada 2 horas durante 24 horas, después, cada 4-6 horas
Salbutamol	1,8 μg/min, aumentar hasta 43 μg/min y mantener 12-24 horas	2-4 μg cada 6-8 horas
Terbutalina	10 μg/min, aumentar hasta 25 μg/min durante 8 horas; 250 μg SC cada 4 horas durante 3 días	15 μg al día

y 40 pulsaciones por minuto y elevan el volumen minuto. Por este motivo, según la dosis, aparecen en la madre taquicardia, reducción de la presión diastólica sin modificación de la sistólica y aumento de la presión diferencial. En algunas ocasiones han aparecido signos congestivos pulmonares cuya causa no está aún aclarada, aunque puede contribuir el exceso de líquido introducido en la infusión. Puesto que los fármacos pasan al feto, puede aparecer taquicardia fetal.

Producen otros efectos β de naturaleza metabólica: hiperglucemia moderada con aumento de insulina y ácidos grasos, e hipopotasemia. Puede aparecer también temblor.

2.2. Reacciones adversas y contraindicaciones

Las reacciones son las expuestas en el epígrafe anterior; palpitaciones, arritmias, temblor, opresión precordial, aumento de glucemia e hipopotasemia son las más frecuentes. El aumento del trabajo cardíaco puede ser contraproducente en madres con insuficiencia coronaria. Son contraindicaciones, pues, la enfermedad cardíaca, el hipertiroidismo, la hipertensión no controlada, la diabetes no controlada y la hipovolemia.

2.3. Indicaciones y dosificación

Las indicaciones son impuestas por el mes de gestación, el peligro de inmadurez fetal y la relación riesgo/beneficio, como se ha indicado anteriormente. La eficacia se valora en función de los días y semanas que se consigue prolongar el embarazo; el resultado varía según cada situación, pero como media consiguen prolongar durante 20-25 días en úteros con membranas intactas.

Todos los productos se absorben por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 80 % y una semivida que varía entre 3 y 7 horas. Lo más frecuente es iniciar la aplicación por vía IV a dosis que se van aumentando paulatinamente en 1 o 2 horas, manteniendo la máxima posible en función de la eficacia útero-inhibidora y de las reacciones adversas que puede ocasionar; una vez conseguido el efecto deseado, se reduce la dosis, pero se mantiene la infusión en las primeras 24 horas; 30 min antes de suspender la infusión se inicia la administración oral con las dosis y los intervalos señalados en la tabla 51-2.

3. Sulfato de magnesio

3.1. Acciones farmacológicas

A concentraciones crecientes afecta los tres procesos de la contracción de la fibra lisa uterina: la excitabilidad, el acoplamiento excitación-contracción y la contracción misma del miometrio. Puede reducir la frecuencia de los potenciales de acción e inhibir la entrada de Ca^{2+} en la fibra muscular. Su acción, sin embargo, no es selectiva para el miometrio ya que, a medida que aumentan las concentraciones de Mg, llegan a afectarse otros sistemas: con 10-12 mg/dl aparece parálisis de músculos voluntarios y con 12-15 mg/dl cesa la respiración; con 6-12 mg/dl aumentan el espacio PR y la duración del complejo QRS, apareciendo paro cardíaco a los 30 mg/dl.

Administrado a la madre embarazada produce inhibición de las contracciones uterinas a la concentración de 4-8 mg/dl, tanto las espontáneas como las provocadas por oxitocina. Si no están rotas las membranas y la dilatación cervical no supera los 4 cm, el embarazo se prolonga durante una semana o más.

3.2. Características farmacocinéticas

Pasa al feto, en el que puede producir signos de depresión; el sulfato de magnesio se elimina en su mayor parte por el riñón y sólo el 1-2 % por las heces. Si la función renal es normal, la eliminación es rápida; si hay hipofunción renal, aparecerá hipermagnesemia con sus complicaciones.

3.3. Reacciones adversas y contraindicaciones

Produce sensación de calor y rubor por la vasodilatación periférica; la inyección excesivamente rápida provoca náuseas, cefalea y palpitaciones. Puede aparecer sudoración, nistagmo, mareo y sequedad de boca. La hipermagnesemia intensa afecta la excitabilidad y la con-

tracción del músculo esquelético, la respiración y la función cardíaca. En el feto puede producir depresión. Todos estos efectos son agravados por los anestésicos y los analgésicos opioides.

El sulfato de magnesio está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal y con bloqueos de conducción cardíaca y no se debe administrar junto con barbitúricos, anestésicos y opioides.

3.4. Dosificación

Se empieza aplicando 4 g en una solución al 10 % como dosis de impregnación, lentamente (durante unos 5 min); la dosis de mantenimiento es de 2 g/h.

4. Alcohol

Su utilización se basa en el hecho de que el etanol inhibe la secreción de oxitocina endógena, pero dado el escaso papel que la hormona desempeña en la iniciación de un parto prematuro, se comprende la ineficacia de su administración. Su uso, pues, no está justificado en modo alguno.

5. Otros fármacos

Los **inhibidores del canal de Ca^{2+},** estudiados en el capítulo 37, producen inhibición de la contracción de la fibra muscular lisa, incluida la uterina. Aunque en algunos estudios se ha comprobado su eficacia clínica, solos o asociados a los fármacos adrenérgicos, su uso no se ha generalizado. Las dosis son las habitualmente empleadas para producir efectos relajadores en otros territorios.

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la **indometazina** o los **fenamatos** (v. cap. 22), también se han utilizado para reducir la actividad uterina. Su eficacia en el parto prematuro ha resultado escasa; en cambio, se han mostrado útiles en muchos casos de dismenorrea, en la que se propone una amplia participación de las prostaglandinas en su patogenia. Las dosis son las habitualmente utilizadas en la terapia analgésica (cap. 22).

BIBLIOGRAFÍA

Brownstein MJ. Biosynthesis of vasopressin and oxytocin. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 129-135.

Brugger AJ. The mechanism of the uteroinhibitory effect of β sympathomimetics. *Pharmacol Ther* 1975; 1: 277-296.

Cacabelos R. Sistema vasopresinérgico (I y II). *Med Clin* (Barc), 1987; 88: 160-168 y 334-343.

Caritis SN. Treatment of preterm labour: a review of the therapeutic options. *Drugs* 1983; 26: 243-261.

Culpepper RM, Hebert SC, Andreoli TE. The posterior pituitary and water metabolism. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology,* 7.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1985.

Dyball REJ, Paterson AT. Neurohypophysial hormones and brain function: the neurophysiological effects of oxytocin and vasopressin. *Pharmacol Ther* 1983; 20: 419-436.

Fogel MR, Kinauer CM, Andres LL, et al. Continuous intravenous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 1982; 96: 565-569.

Huszar G, Roberts JM. Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor: regulation at the cellular and molecular levels. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 225-237.

Manning M, Sawyer WH. Design and uses of selective agonistic and antagonistic analogs of the neuropeptides oxytocin and vasopressin. *Trends Neurosci* 1984; 7: 6-9.

Meisenberg G, Simmons WH. Centrally mediated effects of neurohypophyseal hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 263-280.

Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1057-1068.

Renzo GC, Venincasa MD, Bleasdale JE. The identification and characterization of β-adrenergic receptors in human amnion tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 398-405.

Roberts JM, Insel PA, Goldfien A. Regulation of myometrial adrenoreceptors and adrenergic response by sex steroids. *Mol Pharmacol* 1981; 20: 52-58.

Ulmsten U, Ueland K, eds. The forces of labor: uterine contractions and the resistance of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 1-106.

Zimmerman EA, Hou-Yu A, Nilaver G, Valiquette G, Silverman AJ. Organization of the oxytocin and vasopressin systems of the hypothalamus: intra- and extra-hypothalamic projections. En: Sano Y, Ibata Y, Zimmerman EA, eds. *Structure and function of peptidergic and aminergic neurons.* Tokio: Japan Scientific Societies Press, 1983.

52

Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos

J. Flórez y *J. A. Amado*

I. GLUCOCORTICOIDES

1. Origen, síntesis y secreción

La corteza suprarrenal sintetiza toda clase de hormonas esteroideas: los glucocorticoides **cortisol y corticosterona** en la zona fasciculada, los mineralocorticoides **aldosterona** y **desoxicorticosterona** en la zona glomerulosa y las hormonas gonadales **deshidroepiandrosterona, androstenodiona** y **testosterona** en la zona reticular. El presente capítulo aborda el estudio de los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

El precursor es el colesterol que, en su mayor parte, proviene de las lipoproteínas del plasma, si bien también es sintetizado a partir de radicales acetato. El sustrato preferido es el colesterol libre y esterificado presente en las LDL; para ello, las LDL interactúan con los receptores LDL presentes en la membrana de las células suprarrenales, los complejos son internados por endocitosis y proteínas y ésteres de colesterol son hidrolizados dejando libre el colesterol. La ACTH tiene la capacidad de acelerar esta captación de las LDL y así incrementar la disponibilidad de sustrato; pero también estimula la secreción de hormonas corticoides mediante la facilitación del primer paso de su síntesis, que tiene lugar en las mitocondrias y que es el paso limitante: la rotura de la cadena lateral del colesterol para convertirlo en 5-pregnenolona. En la figura 52-1 se exponen las vías de síntesis de los diversos esteroides de las suprarrenales.

A nivel microsómico, la pregnenolona sufre la 3β-oxidación, la isomerización e hidroxilación en C17 y C21 para realizarse finalmente la hidroxilación en C11, de nuevo a nivel mitocondrial. Todas estas hidroxilaciones utilizan una cadena de transporte de electrones, merced a la cual el NADPH reduce el citocromo P-450 y éste reduce el oxígeno molecular de forma que un átomo contribuye a formar agua y el segundo es introducido en el esqueleto esteroideo. Dado que la ACTH estimula la producción de cortisol en mayor grado que la de corticosterona, hay que aceptar que la ACTH favorece la 17α-hidroxilación. Sin embargo, la ACTH estimula también la síntesis de aldosterona y de andrógenos (o proandrógenos) de la corteza suprarrenal. Además, la ACTH ejerce una acción trófica: estimula la síntesis de ARN y de proteínas, con lo cual aumenta la capacidad sintetizadora de las células y aumenta el peso total de la glándula.

En el capítulo 49 (V, A, 2) se expone la correlación entre el eje hipotálamo-hipofisario y la secreción de cortisol. El ritmo biológico de origen hipotalámico que marca la secreción de CRH y ACTH se transmite igualmente a la suprarrenal, de forma que la secreción de cortisol es mínima en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, y máxima alrededor de las 8 de la mañana; esto hace oscilar los niveles plasmáticos de 1-5 μg/ml a 15-20 μg, pero la secreción no es constante sino pulsátil, con unos picos que después descienden exponencialmente. La secreción media diaria de cortisol en el adulto es de unos 14-20 mg/día (las cifras varían algo según el método de medida utilizado).

La secreción de cortisol está sometida a la autorregulación por los sistemas de retroalimentación (v. fig. 49-8). La acción inhibidora del cortisol y de los glucocorticoides sintéticos se ejerce de manera directa tanto sobre las células corticotrofas de la hipófisis como sobre las células secretoras de CRH en el hipotálamo: ambas poseen receptores glucocorticoides y ambas, en situación aislada, responden con inhibición de su respectiva secreción cuando se añade un glucocorticoide. Todo aumento en la concentración de glucocorticoide por encima de la secreción diaria fisiológica produce inhibición de la secreción endógena.

Además, la secreción de cortisol está constantemente sometida a influencias neurógenas y químicas que modulan su velocidad; el estrés psicológico y el esfuerzo físico incrementan extraordinariamente la secreción de cortisol; la hipertermia, la hipoglucemia, la exposición al frío, las quemaduras, las radiaciones, la hipotensión, la hipovolemia, las intervenciones quirúrgicas y otras situaciones favorecen la secreción de cortisol; en muchos casos, estos estímulos influyen en último término sobre el hipotálamo, donde estimulan la secreción de CRH. La sobrecarga de glucocorticoides puede inhibir parcial o totalmente la respuesta al estrés y a algunas de estas maniobras, pero no siempre ocurre así. Existen incluso cuadros patológicos, como es el caso de algunas depresiones endógenas, en los que la administración de un glucocorticoide sintético no inhibe la secreción endógena de ACTH y cortisol.

2. Características químicas

A partir del esteroide natural cortisol se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras (fig. 52-2). Son es-

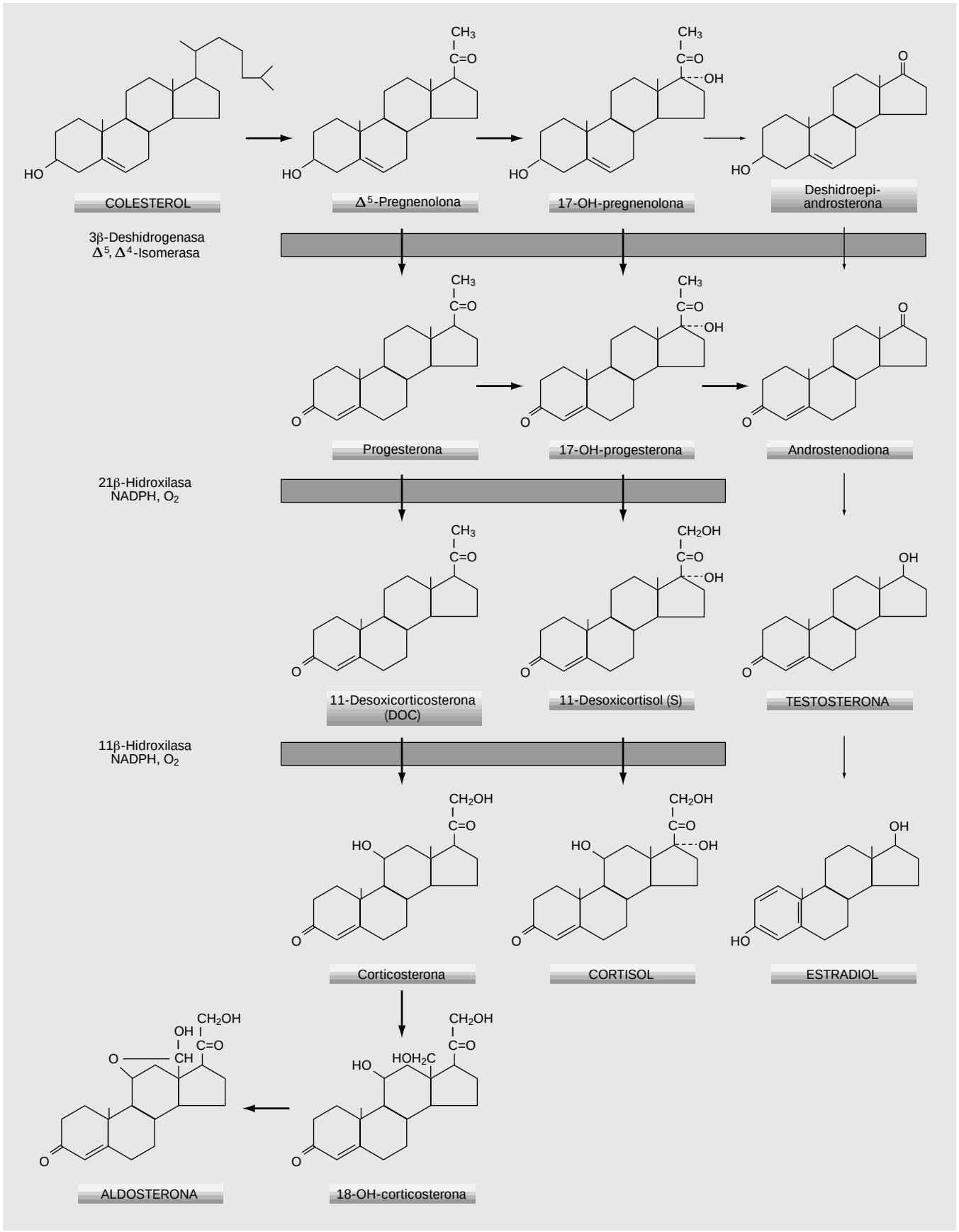


Fig. 52-1. Biosíntesis de los corticosteroides.

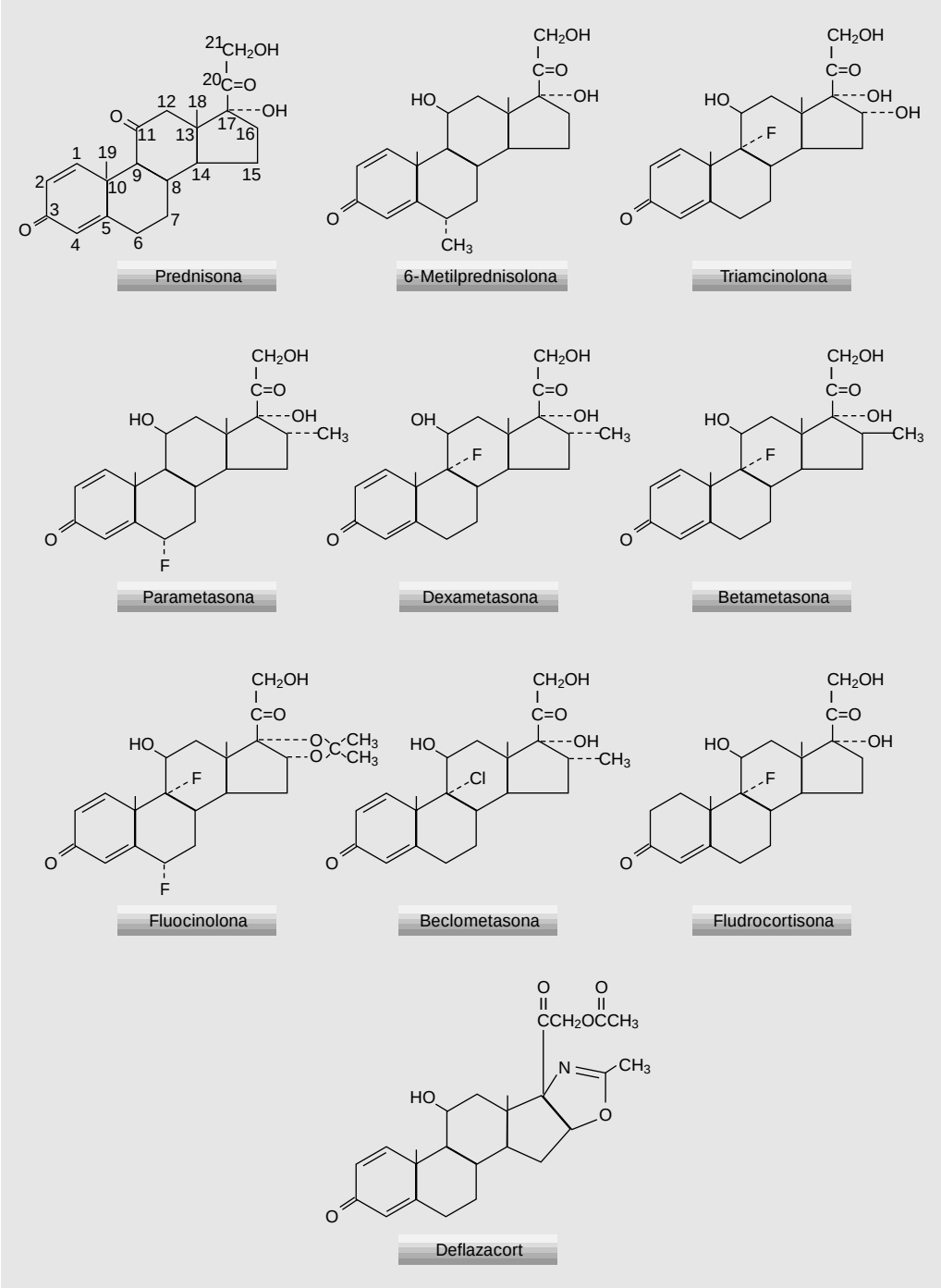


Fig. 52-2. Estructuras de glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos.

tructuras fundamentales para mantener o incrementar las propiedades más características: *a)* en el anillo A el grupo cetónico en C3, el doble enlace entre C4 y C5 y el doble enlace entre C1 y C2; *b)* en el anillo B, la metilación en C6 y la fluoración en C9; *c)* en el anillo C, la función oxígeno en C11, y *d)* en el anillo D, la hidroxilación en C17 y C21; la hidroxilación o la metilación en C16 reduce la actividad mineralocorticoide.

El número de derivados es muy amplio, así como las vías de administración por las que se pueden utilizar. Con frecuencia se obtienen ésteres distintos de un mismo producto para emplearlo por vías diferentes, pero con algunos que se usan por vía tópica se consigue mantener su actividad antiinflamatoria y reducir su capacidad de difusión con el fin de circunscribir su acción localmente y restringir la acción sistémica (tabla 52-1).

Tabla 52-1. Glucocorticoides naturales y sintéticos

	Corticoide	Éster	Vía de aplicación
A.	*Vías múltiples*		
	Betametasona	—	Oral
		Benzoato	Tóp
		Dipropionato	Tóp
		Fosfato y acetato sódicos	Iny, oral
		Valerato	Tóp
	Cortisol	—	Iny, tóp, oral
		Acetato	Iny, tóp, sup, espuma rectal
		Cipionato	Oral
		Fosfato sódico	Iny
		Succinato sódico	Polvo iny
	Cortisona	Acetato	Oral
	Cortivazol	—	Iny
	Deflazacort	Acetato	Oral
	Dexametasona	—	Oral, tóp
		Acetato	Iny
		Fosfato sódico	Iny, tóp, inh
	Fluprednisolona	Hemisuccinato	Iny
		Acetato	Iny
	Metilprednisolona	—	Oral
		Acetato	Iny, tóp, enema
		Succinato sódico	Polvo iny
	Parametasona	Acetato, fosfato	Oral, iny
	Prednilideno	Diaminoacetato	Iny
	Prednisolona	—	Oral
		Succinato	Iny, tóp
		Fosfato sódico	Iny, tóp
		Tebutato	Iny
	Prednisona	—	Oral
	Triamcinolona	—	Oral
		Acetónido	Iny, tóp, inh
		Diacetato	Oral, iny
		Hexacetónido	Iny
B.	*Uso tópico o inhalatorio exclusivamente*		
	Amcinónida	Flumetasona	
	Beclometasona, dipropionato	Fluocinolona	
		Fluocinónido	
	Budesónido	Fluocortina	
	Clobetasol	Fluocortolona	
	Clobetasona	Flupamesona	
	Cortobenzolona	Fluprednideno	
	Desónido	Halcinónido	
	Desoximetasona	Halometasona	
	Diclorisona	Mometasona	
	Diflorasona	Prednicarbato	
	Diflucortolona		
	Fluclorolona		
	Fludroxicortida		

Iny: inyectable; sup: supositorio; tóp: tópica; inh: inhalatorio.

3. Mecanismo de acción: receptores corticoides

Los receptores de los glucocorticoides, al igual que los de otras hormonas esteroideas, pertenecen a la superfamilia de receptores esteroideos descritos en el capítulo 3. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide en el citoplasma, penetra en el núcleo donde ha de regular la expresión de los genes que responden específicamente a los corticoides. Para ello, el complejo interactúa con secuencias específicas de ADN localizadas en las zonas de regulación de los genes; estas secuencias se denominan elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) y son las que dotan de especificidad a la inducción de la transcripción genética. De esta manera, el glucocorticoide modula la transcripción, modulación que puede ser positiva si fomenta la síntesis de una determinada proteína o negativa si la inhibe. En cualquier caso, el proceso requiere tiempo y ésta es la razón de que muchas de las poderosas acciones de los glucocorticoides, tanto fisiológicas como farmacológicas, aparezcan tras un período de latencia de varias horas.

Como ejemplos de regulación negativa o positiva ejercida por el complejo receptor-glucocorticoide sobre la expresión de genes, se sabe que interactúa con el heterodímero c-*jun*/c-*fos,* el cual se une a la proteína activadora 1 (AP-1) que, a su vez, actúa como factor de transcripción de diversos genes. Al producirse esta unión, se bloquea el efecto de la proteína AP-1, y es así como se inhibe la síntesis de colagenasa, una enzima que contribuye a la destrucción del colágeno en la artritis reumatoidea. También se sabe que el complejo receptor-glucocorticoide activa la producción de la proteína IκBα, una sustancia que se une al factor de transcripción NF-κB y lo bloquea, impidiendo que éste active los genes de diversas proteínas implicadas en la inflamación. Este factor de transcripción desempeña un papel clave como mediador intracelular de diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral.

Además de sus efectos sobre la regulación de la actividad de diversos genes, los glucocorticoides ejercen efectos postranscripcionales (modifica la estabilidad del ARN mensajero de diversas citocinas y enzimas).

Existen dos tipos de receptores con los que pueden interactuar los glucocorticoides. Los *receptores de tipo II* fijan exclusivamente a los glucocorticoides (receptores glucocorticoides propiamente dichos), mientras que los *receptores de tipo I* tienen igual afinidad por los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

Los receptores de tipo II están ampliamente distribuidos en el organismo: en las células de los órganos diana de los glucocorticoides, donde median las acciones de éstos, y en el cerebro, donde se localizan tanto en múltiples neuronas como en las células de la glia (v. cap. 24, V, 2). Son muy abundantes en las neuronas implicadas en la respuesta al estrés (núcleo paraventricular y sistema límbico). La ocupación de estos receptores es variable dependiendo de los niveles circulantes de cortisol. El grado de respuesta al estrés agudo está regulado en parte por estos receptores. Los receptores de tipo I tienen una distribución mucho más selectiva. En el cerebro se localizan en determinadas neuronas límbicas (hipocampo y *septum*) y en otras áreas cerebrales definidas (áreas periventriculares y núcleo del tracto solitario). En el resto del organismo se han identificado en los órganos diana de las hormonas mineralocorticoides, donde regulan el transporte de electrólitos (túbulo contorneado distal del riñón, glándulas salivales, glándulas sudoríparas y colon), así como en otras zonas (corazón y testículo). En las neuronas límbicas, la ocupación de estos receptores es del 80 % en condiciones normales; se cree que a su través se regula la actividad basal del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

En los órganos diana de los mineralocorticoides existe una enzima microsómica, la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, que convierte el

cortisol en cortisona, la cual carece de capacidad para fijarse al receptor. De esta manera, la enzima impide que el cortisol, que circula en concentraciones 100-1.000 veces superiores a las de la aldosterona, ejerza sus efectos sobre este receptor en las células. Sin embargo, la aldosterona, que posee un grupo hemiacetal C11-C18, no sirve de sustrato para la enzima y así puede llegar intacta al interior de la célula para interactuar con el receptor, con lo cual éste mediará en dichas células los efectos de los mineralocorticoides de manera exclusiva. Recientemente se ha comprobado que también otras células poseen esta enzima (piel y testículo), la cual es probable que module la disponibilidad intracelular de cortisol.

4. Acciones fisiológicas y farmacológicas

En ausencia completa de hormonas corticales se produce una depleción del glucógeno hepático y muscular, disminuye la glucemia, se reduce la cantidad de nitrógeno no proteico en la orina, aumenta la eliminación de sodio en orina, disminuyen el volumen plasmático, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco, desciende la presión arterial, disminuye la concentración de sodio en plasma y aumenta la de potasio y se pierde la capacidad de concentrar o de diluir la orina. La administración de corticosteroides restablece estas funciones y, si se administran dosis excesivas, se aprecian expansión del volumen plasmático, retención de sodio y pérdida de potasio, aumento de la presión arterial, incremento del glucógeno en hígado y músculo, aumento de la glucemia, reducción de la masa conjuntiva y muscular, y aumento de nitrógeno no proteico en orina; en determinadas circunstancias, además, inhiben la respuesta inflamatoria y ciertas manifestaciones de la respuesta inmunitaria.

Este conjunto de acciones suele clasificarse en dos tipos: las glucocorticoides, representadas por la capacidad de almacenar glucógeno hepático y por la actividad antiinflamatoria, y las mineralocorticoides, representadas por la capacidad de retener sodio y agua. Existe una clara disociación en la capacidad de los corticoides naturales para activar unas u otras acciones: el cortisol tiene mucha mayor actividad glucocorticoidea que mineralocorticoide, mientras que con la aldosterona sucede lo contrario; entre estos dos extremos, la cortisona y la corticosterona ocupan situaciones intermedias. Muchos análogos sintéticos del cortisol muestran potencias crecientes de acción glucocorticoidea y decrecientes de acción mineralcorticoide, lo que permite una gran manejabilidad y mayor seguridad en el uso (tabla 52-2), sin embargo, la acción glucocorticoidea se asocia a la capacidad de inhibir la actividad de la función hipotálamo-hipofisaria, provocando así la reducción en la función suprarrenal endógena.

4.1. Acciones metabólicas

Los glucocorticoides promueven la canalización del metabolismo intermediario en el sentido de asegurar la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. En consecuencia, movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, son desaminados y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis); promueven, además, la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa, reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos, como la piel, el músculo y los tejidos conjuntivo y graso. La actividad hepática deriva, en parte, del incremento en el acceso de sustratos y, en parte, del aumento en la síntesis de ciertas enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos; así, por ejemplo, aumenta la síntesis de fructosa-1,6-difosfatasa y de glucosa-6-fosfatasa, impli-

Tabla 52-2. Perfil farmacológico de los principales esteroides corticales

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (oral)	Retención de Na^+	Dosis diaria (mg) por encima de la cual se suprime el eje hipófiso-suprarrenal	
				Varones	Mujeres
Cortisol	1	20	1	20-30	15-25
Cortisona	0,8	25	0,8		
Prednilideno	3	7	0,5		
Prednisona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Prednisolona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Metilprednisolona	5	4	0,5	7,5-10	7,5
Triamcinolona	5	4	0	7,5-10	7,5
Parametasona	10	2	0	2,5-5	2,5
Fluprednisolona	15	1,5	0	1,5-2	1,5-2
Betametasona	25-40	0,6	0	1-1,5	1-1,5
Dexametasona	30	0,5	0	1-1,5	1-1,5
Cortivazol	30	0,75	0	1-1,5	1-1,5
Aldosterona	0	—	300		
Desoxicorticosterona	0	—	20		
Fludrocortisona	10	2	250	2,5-5	2,5

cadas en la gluconeogénesis, y aumenta la síntesis de la triptófano-2,3-dioxigenasa que rompe el anillo pirrólico del triptófano, y de la tirosina-aminotransferasa que facilita la ruta cetogénica y glucogénica de la tirosina. En consecuencia, el mantenimiento de la disponibilidad de carbohidratos se consigue mediante el incremento de la actividad catabólica proteica, manifestada por la aparición del equilibrio nitrogenado negativo.

En la acción crónica de los glucocorticoides participan otras hormonas, como el glucagón, que contribuye a la acción gluconeogénica, y la insulina, cuya secreción aumenta en presencia de glucocorticoides; en parte, contrarresta la acción catabólica y, en parte, contribuye a incrementar la síntesis de glucógeno.

En el tejido graso, los glucocorticoides ejercen un complejo número de efectos que pueden ser directos e indirectos. Puesto que aumentan el apetito y la ingesta calórica, e interfieren en la penetración de glucosa en las células, desencadenan la secreción de insulina; favorecen o estimulan la acción de otros agentes lipolíticos, como la de las catecolaminas que actúan por su activación de receptores y formación de AMPc para inducir la lipólisis. Asimismo, los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo promoviendo su depósito en la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior. Dosis grandes de glucocorticoides pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos, pero esto ocurre cuando hay asociada una diabetes y está reducida la transferencia de lípidos desde el plasma hasta los tejidos.

4.2. Acciones hidroelectrolíticas

Como ya se ha indicado, los glucocorticoides actúan también sobre el equilibrio hidroelectrolítico en grado diverso según el tipo compuesto. Se describen más adelante en este capítulo (v. II). Pero con independencia de estas acciones, provocan en el riñón un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, y aumentan el aclaramiento de agua libre; de hecho, cuando hay deficiencia de secreción glucocorticoidea disminuye la capacidad para excretar agua libre.

4.3. Acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen la transudación líquida y la formación de edema, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces.

Varios son los mecanismos responsables de estas acciones. Los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales y suprimen la producción o los efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. En general se afecta más la llegada de leucocitos al foco que su función y se afecta más la inmunidad celular que la humoral (v. cap. 23). La acción es múltiple por cuanto afecta a muy diversos tipos de leucocitos.

La inhibición de la entrada de los *neutrófilos* al foco inflamatorio se debe a que bloquean la expresión de las moléculas de adhesión celular que permiten la fijación de los leucocitos al endotelio inflamado (v. figura 22-2). Este efecto de inhibición del atrapamiento de neutrófilos en el lugar inflamado es responsable de la neutrofilia que producen. A dosis farmacológicas bloquean parcialmente las funciones de los neutrófilos (liberación de enzimas lisosómicas, estallido respiratorio, etc.). Los glucocorticoides antagonizan la diferenciación de los *macrófagos* e inhiben muchas de sus funciones: inhiben la producción de monocitos en la médula ósea, inhiben la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II, bloquean la síntesis de numerosas citocinas inflamatorias (IL-1 e IL-6, factor de necrosis tumoral, etc.), disminuyen la producción de eicosanoides inflamatorios e inhiben la expresión de la NO-sintasa inducible (si se administran antes que se ponga en marcha el proceso inflamatorio, pero no una vez que ya se ha iniciado). Los glucocorticoides reducen el recuento de *eosinófilos* y *basófilos* en sangre y disminuyen la acumulación de eosinófilos y *mastocitos* en las áreas donde se produce una reacción alérgica. Inhiben la liberación de histamina y leucotrieno C4 de los basófilos, e inhiben la desgranulación de los mastocitos. En las *células endoteliales* inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II y de las moléculas de adhesión celular. En estas células, además, inhiben la secreción de diversas proteínas del complemento, de citocinas y de eicosanoides ya que inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2 y la expresión de la ciclooxigenasa 2, mientras que la cicloxigenasa 1 se ve poco afectada por los corticoides (v. cap. 20). Aunque inicialmente se pensó que los glucocorticoides inhibían directamente la actividad de la fosfolipasa A_2, se sabe que en realidad la inhiben de forma indirecta, al aumentar la síntesis de determinadas proteínas de la familia de la anexina, de las cuales la mejor conocida es la lipocortina 1.

En relación con los *linfocitos,* en la especie humana una dosis farmacológica de glucocorticoides produce linfopenia, afectándose todas las subpoblaciones linfocitarias. Esto al parecer se debe a la redistribución de los linfocitos circulantes a otras aéreas, particularmente la médula ósea, y se debe a cambios en la expresión de las moléculas de adhesión celular. Los linfocitos T inmaduros y, en algunas ocasiones, los linfocitos T activados son destruidos mediante apoptosis (muerte celular programada), mientras que los linfocitos maduros quiescentes no se ven afectados. Los glucocorticoides inhiben diversos procesos que conducen a la activación de los linfocitos T: bajan la producción de IL-2, interfieren en su acción y bloquean la síntesis de linfocinas, como las IL-3, IL-4 e IL-6 o el interferón γ. Los linfocitos B, por el contrario, son relativamente resistentes a los efectos de los glucocorticoides; sólo inhiben su proliferación si se administran antes de que se activen. A dosis pequeñas no afectan la producción de anticuerpos, pero a dosis altas se aprecia un aumento del catabolismo y una disminución discreta de la síntesis, quizá por mecanismos indirectos (inhibición de las células T_H) (v. cap. 23).

A dosis farmacológicas, los glucocorticoides suprimen la proliferación y la función de los fibroblastos (síntesis de colágeno), lo que puede explicar su actividad inhibitoria de la cicatrización.

4.4. Acciones cardiovasculares

Son complejas porque a ellas contribuyen tanto la actividad mineralocorticoide como la glucocorticoidea; además, los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El volumen plasmático y el estado electrolítico regulados por la actividad mineralocorticoide desempeñan un papel indudable; su actividad exagerada y mantenida llega a causar hipertensión arterial, mientras que su hipofunción ocasiona hipotensión arterial, pero a la hipotensión addisoniana contribuye probablemente un factor miocárdico y otro vascular; esto explica que la administración de glucocorticoides en la hipotensión de una crisis addisoniana ocasione de inmediato una subida de presión arterial, sin dar tiempo a que se restablezca el volumen líquido.

Se admite que los glucocorticoides pueden ejercer en ciertas situaciones un efecto inotrópico directo o una acción antitóxica sobre el miocardio. En los vasos también pueden favorecer su reactividad a las catecolaminas y otras sustancias presoras; es posible que la inhibición de la NO-sintasa a nivel vascular, antes mencionada, contribuya a reducir factores endógenos vasodilatadores que pueden ser particularmente liberados en situaciones de shock inmunológico y endotóxico. Ello explicaría la capacidad de los glucocorticoides para superar la hipotensión en estas situaciones.

4.5. Acciones musculosqueléticas

Tanto la reducción como el exceso de actividad corticoidea provocan debilidad muscular, aunque por mecanismos diferentes. Las dosis excesivas de glucocorticoides provocan catabolismo proteico en los músculos; esto explica la reducción de la masa muscular y la debilidad y la fatiga consiguientes. Existe, además, una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo.

En el hueso, los glucocorticoides a dosis altas aumentan el catabolismo de la matriz e inhiben la actividad osteoblástica; pero como, además, perturban la absorción de calcio en el intestino al inhibir la acción de la vitamina D a ese nivel, provocan hiperactividad paratiroidea y la consiguiente estimulación osteoclástica. Como resultado de todo ello se favorecen la resorción ósea y la instauración de osteoporosis.

4.6. Acciones sobre otras hormonas

Administrados en cantidades elevadas durante la fase de crecimiento del niño y adolescente, los glucocorticoides bloquean la acción de algunos estímulos sobre la liberación de hormona de crecimiento, como se observa en los niños tratados de forma crónica. A ello se suma una acción inhibidora directa sobre los cartílagos de crecimiento (condrocitos). El resultado de ambas acciones es una detención del crecimiento del niño. Inhiben también la secreción de otras hormonas hipofisarias en respuesta a sus estímulos específicos: la de la TSH en respuesta a la TRH y las de las gonadotropinas en respuesta a la GnRH. Adicionalmente, reducen la formación de T_3 a partir de T_4 (v. cap. 53). En cambio, facilitan la síntesis de adrenalina a partir de la noradrenalina en la médula suprarrenal.

4.7. Acciones en el sistema nervioso central

Dada la abundancia de receptores corticoides (I y II) en el SNC, su acción fisiológica debe ser importante a corto y a largo plazo. La carencia de cortisol en la enfermedad de Addison y su exceso en la enfermedad de Cushing (o cuando se administran de forma exógena en abundancia), originan cuadros psiconeurológicos que comprenden desde la sensación de bienestar o de euforia hasta estados claramente psicóticos. Es frecuente que la hormona mejore el humor, pero puede provocar euforia, insomnio, intranquilidad o hiperactividad motora; en ocasiones produce ansiedad o depresión, o reacciones psicóticas.

5. Características farmacocinéticas

El cortisol se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de alrededor de 1 hora, pero puede sufrir un metabolismo presistémico abundante y variable. Existen sales y ésteres solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, la administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. Aproximadamente el 90 % del cortisol plasmático se halla unido a proteínas: el 10-15 % a la albúmina y el 75-80 % a la transcortina, una globulina que presenta gran afinidad por el cortisol, la aldosterona y la progesterona, pero menor capacidad fijadora que la albúmina; por ello, a las concentraciones normales de cortisol se encuentra ligado a la transcortina, pero cuando aumentan (por estrés, ACTH o administración exógena) se eleva la fracción unida a la albúmina y la fracción libre; sólo ésta pasa a los tejidos y es activa. En el hígado, el cortisol sufre reducción del doble enlace en posición 4,5 y del grupo cetónico en C3, que se hidroxila y posteriormente se conjuga con ácido glucurónico y sulfatos. La semivida plasmática es de unos 90 min, pero la semivida biológica es mucho mayor (tabla 52-3), lo cual indica que depende de la compleja modificación ejercida por el cortisol a la altura de su receptor esteroideo intracelular. Esto mismo ocurrirá con los preparados sintéticos.

Los numerosos derivados sintéticos se administran también por diversas vías en abundantes formas galénicas, como se aprecia en la tabla 52-1. Por vía tópica, el índice de absorción es pequeño, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos. Pero, aun así, puede haber cierto grado de absorción;

Tabla 52-3. Características farmacocinéticas de los glucocorticoides

Corticoide	Biodisponibilidad (%)	Semivida plasmática (min)	Semivida biológica (h)	V_d (l)	Unión a proteínas (%)
Cortisol	30-90	90	8-12	28-49	90
Prednisolona y prednisona	80	200	18-36	30-40	70-90
Metilprednisolona	80-99	200	18-36	70-100	77
Triamcinolona		200	18-36	99-148	< Cortisol
Dexametasona	90	300	36-54	70	66-77

por ejemplo, 2 golpes inhalatorios de beclometasona 4 veces al día (400 μg) equivalen a 7,5 mg de prednisona por vía oral y cuando se administran enemas de retención puede llegar a absorberse hasta el 30 % de la dosis de corticoide. Es importante, en este sentido, tener en cuenta la correspondencia biológica de los diversos corticoides que se indica en la tabla 52-2.

Los corticoides sintéticos se absorben bien por vía oral, siendo su biodisponibilidad en general superior a la del cortisol. En la tabla 52-3 se indican los principales datos farmacocinéticos. Se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que el cortisol, perdiendo muchos de ellos la capacidad de unirse a la transcortina; por ello pasan con mayor rapidez a los tejidos. El metabolismo hepático de todos los preparados es muy abundante, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación. La halogenación en posición 9, la desaturación del enlace 1,2 y la metilación en C2 o C16 prolongan las semividas de eliminación plasmática y la biológica. El metabolismo es inducible por los fármacos inductores: fenitoína, rifampicina, etc.

La prednisona se convierte en prednisolona dentro del organismo por acción de una β-hidroxilasa, pero esta reacción puede ser bidireccional. Al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y, por consiguiente, su actividad biológica. La cinética de la prednisolona es dosis-dependiente. La insuficiencia hepática y renal, y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y, por lo tanto, la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen.

6. Reacciones adversas

6.1. Supresión de la secreción endógena

Por su capacidad de inhibir la secreción de CRH y ACTH, los esteroides naturales y sintéticos producen modificaciones estables en la hipófisis y en las suprarrenales en proporción a la dosis administrada y a la duración de la administración. En principio, dosis suprafisiológicas producen inhibición; si la duración es corta (no mayor de 7-10 días), la función adrenal se recupera de inmediato, pero si se prolonga más de 2 semanas, los cambios atróficos se establecen de manera que, al suspender bruscamente la medicación corticotropa, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. Cuando la administración se prolonga durante un tiempo y con dosis altas, situación frecuente en muchas de las aplicaciones de esteroides, como se verá más adelante, la recuperación de la secreción de ACTH y de cortisol llega a tardar varios meses en normalizarse (a veces, hasta 12 meses); la recuperación de la secreción basal diaria de cortisol ya puede estar restablecida, pero no responder de manera normal a situaciones que exigen una secreción aguda aumentada (estrés, infecciones, quemaduras, etc.), de ahí que en estas situaciones sea preciso aumentar la dosis de corticoide que se estaba administrando. Es preciso tener en cuenta la potencia glucocorticoidea del producto en cuestión y compararla con la del cortisol; es decir, 1 mg de prednisona tiene tanta capacidad inhibidora de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal como 5 mg de cortisol, etc. De todas maneras, existe una gran variabilidad en el grado de supresión del eje en pacientes tratados con dosis farmacológicas, que sólo puede valorarse mediante tests como el de la hipoglucemia insulínica, el de la metopirona, el del tetracosáctido o el de la CRH.

Las medidas que hay que adoptar frente a esta acción supresora son varias: *a)* excepto en casos de administración corta, aunque sea abundante, no suspender nunca la medicación con esteroides de forma brusca, sino reducirlos siempre lentamente, tanto más cuanto más se haya prolongado la administración del producto; la velocidad de reducción puede ser de unos 2,5 mg de prednisona cada 2 o 3 semanas; *b)* tratar de administrar siempre la menor dosis posible, de ahí que en los casos de administración crónica el médico debe intentar ir reduciendo la dosis a niveles compatibles con el estado de la enfermedad y su sintomatología; *c)* en cuanto sea posible, y en los casos de administración crónica, se debe intentar pasar a la terapéutica alternante que se describe más abajo; *d)* si durante la fase de reducción o retirada de esteroides sobreviene una infección aguda, intervención quirúrgica, etc., vigilar los signos de hipocorticalismo (incluidos los del equilibrio hidrosalino) y aumentar de nuevo temporalmente la dosis de esteroide; *e)* usar con preferencia preparados de acción corta; *f)* administrar una dosis única por la mañana, y *g)* antes de retirar definitivamente el corticoide, realizar uno de los tests antes referidos.

6.2. *Otras reacciones adversas*

Son numerosas y, a veces, suficientemente graves para justificar que la utilización de glucocorticoides sea lo más diferida posible. Dosis superiores a 100 mg/día de cortisol o equivalente en esteroide sintético durante más de 2 semanas provocarán signos de hipercorticalismo o Cushing, cuya intensidad dependerá de la dosis: aumento de peso, redistribución de la grasa en cara, cuello y abdomen, acné, retención de sodio y agua, hipertensión, tendencia a instaurar diabetes, hiperlipemia, osteoporosis que debe ser tratada con vitamina D, detención del crecimiento en niños, adelgazamiento de la piel y trastornos en la cicatrización de heridas.

Se ha sugerido que el deflazacort tiene menos efectos hiperglucemiantes y catabolizantes sobre el hueso que la prednisona, a dosis equivalentes, pero hacen falta más estudios para confirmarlo. También se ha aconsejado su uso preferente en niños.

La aplicación tópica de 9α-fluorprednisolona puede provocar un síndrome de hipermineralocorticalismo con poca expresividad del hipercorticalismo, debido a su potente efecto mineralocorticoide. Puede producir necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero.

Las acciones antiinflamatoria e inmunodepresora facilitan la aparición de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas que, además, pueden instaurarse y extenderse sin provocar señales de alarma, de ahí que sea preciso vigilarlas y valorar más cualquier signo.

Pueden producir miopatías con debilidad de la musculatura proximal de las extremidades, aparte la acción catabólica generalizada. La suspensión brusca de esteroides puede originar un cuadro de abstinencia caracterizado por dolores articulares, fiebre y síntomas generales que, en el caso de un enfermo reumático, podría sugerir un agravamiento del cuadro; pero si se trata del síndrome de retirada, no se acompaña de signos humorales (como aumento de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva, etc.).

La incidencia de úlceras pépticas producidas por dosis altas de esteroides ha sido muy debatida; alteran la barrera mucosa, reducen la actividad regeneradora del epitelio y, en ocasiones, aumentan la acidez del jugo gástrico. En conjunto parece que incrementan su incidencia, caracterizándose por presentar poca sintomatología prodrómica y una alta proporción de complicaciones hemorrágicas y perforaciones. Aumentan también la incidencia de pancreatitis.

La aplicación tópica en los ojos puede aumentar la presión intraocular al reducir el flujo de salida, sobre todo en glaucomas de ángulo abierto. En niños y en pacientes con artritis reumatoidea se ha apreciado una mayor frecuencia en la aparición de cataratas subcapsulares.

Como antes se ha indicado, pueden ocasionar alteraciones psicológicas en forma de cambios de humor (euforia o depresión) y psicopatías de tipo maníaco-depresivo o esquizofrénico, incluso con intentos suicidas. Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal benigna.

Contraindicaciones absolutas o relativas a la administración de glucocorticoides son: la úlcera péptica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la diabetes, la osteoporosis, el glaucoma, el herpes simple oftálmico, la tuberculosis y las psicosis.

7. Aplicaciones terapéuticas

Lógicamente deben administrarse como terapéutica sustitutiva en los diversos cuadros de insuficiencia suprarrenal, pero la causa de su extendido uso reside en su acción sintomática antiinflamatoria e inmunodepresora, mediante la cual controlan situaciones a veces muy graves. De acuerdo con ello, las dosis presentan fluctuaciones extraordinarias: desde las estrictamente sustitutivas de la secreción diaria de cortisol hasta cantidades que pueden llegar a ser 1.000 veces superiores. Como antes se ha indicado, las dosis altas aisladas (o únicas) no lesionan y en ese sentido resultan relativamente inocuas; los problemas pueden surgir cuando la administración se tiene que prolongar, como ocurre con frecuencia.

7.1. *Terapéutica de sustitución*

a) Insuficiencia suprarrenal crónica. Si es primaria, se administra cortisol a la dosis de 20 mg por vía oral por la mañana y 10 mg a media tarde. Con este programa, la mayoría de los pacientes necesitan 0,05-0,1 mg del mineralocorticoide fludrocortisona una vez al día por vía oral. Si se administra prednisona, hay que tener en cuenta que 5 mg corresponden a 20 mg de cortisol. En casos de infecciones, operaciones, traumatismos, etc., es preciso aumentar la dosis a 80-100 mg/día de cortisol o incluso más.

Si la insuficiencia es secundaria a insuficiencia hipofisaria, la dosis de cortisol es la misma, pero puede no ser necesaria la fludrocortisona.

b) Insuficiencia suprarrenal aguda (crisis addisoniana). La carencia más importante es la de glucocorticoides, por lo que se deben administrar en grandes cantidades por vía IV, junto con suero salino isotónico y glucosa (50 g en el primer litro). La inyección inicial es de 100 mg de hemisuccinato de cortisol en bolo; posteriormente se administran 100-200 mg en infusión continua (o 50 mg/6 h en bolo IV directo); a estas dosis, la actividad mineralocorticoide suele ser suficiente, pero si se inyectan esteroides sintéticos que carecen de actividad mineralocorticoide pueden asociarse 2 mg de acetato de desoxicorticosterona en inyección oleosa por vía IM. Puede ser necesario administrar agentes inotrópicos para mejorar la actividad hemodinámica, como la dobutamina. Superado el episodio agudo, el cortisol se administra por vía IM, 25 mg cada 6-8 horas durante 2 días, y después por vía oral.

c) Hiperplasia suprarrenal congénita. Se trata de un grupo de cuadros en los que existe un déficit congénito

en algunas de las enzimas sintetizadoras de hormonas esteroideas; esto origina un incremento en la secreción de ACTH y una reacción hiperplásica de las suprarrenales, con acumulación de los compuestos sintetizados por encima del sitio donde se encuentra la deficiencia enzimática. Se han descrito deficiencias en la actividad de la 21-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa, 18-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y desmolasa. La forma más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa; cursa con reducción de cortisol y aumento de 17-hidroxiprogesterona (fig. 52-1) que se desvía hacia la síntesis de la testosterona. Si el fallo reside en la 11-hidroxilación, se acumularán el 11-desoxicortisol y la 11-desoxicorticosterona, apareciendo a la larga hipertensión. La deficiencia de la 17-hidroxilación se extiende también a las gónadas, por lo que aparecerá hipogonadismo con hiperaldosteronismo.

El tratamiento de estos casos exige la administración de glucocorticoides para suprimir la secreción de ACTH; se puede administrar cortisol por vía oral, 0,6 mg/kg/día en 4 dosis, o por vía IM, 25-100 mg/día inicialmente, para después bajar a 10-25 mg/m^2/día. Si hay que administrar un mineralocorticoide (caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa), se emplea la fludrocortisona a la dosis de 0,l5 mg/m^2/día. Dado que estos pacientes suelen ser niños, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de su crecimiento (un crecimiento lento es el indicador más precoz de exceso de glucocorticoides) y de la edad ósea (si se acelera, indica hiperandrogenismo), así como determinar los metabolitos elevados en cada tipo de déficit enzimático y la renina plasmática.

7.2. Terapéutica en enfermedades no endocrinas

Existe un gran número de enfermedades en las que se debe recurrir de entrada a los glucocorticoides; en otras, en cambio, en las que ciertamente son útiles, es preferible reservarlos como alternativas una vez que han fallado otros tratamientos, ya que la administración será crónica y ello facilita la aparición de efectos secundarios. Las dosis y las vías de administración son extremadamente variables según la gravedad de la situación, la respuesta del enfermo, la fase aguda o fase estable de la enfermedad, la localización del cuadro, etc. Por su comodidad y costo, la administración de prednisona por vía oral suele constituir la forma de referencia, pero cualquier otro corticoide puede sustituirla teniendo en cuenta las formas galénicas de presentación (tabla 52-1) y las correspondencias farmacológicas (tabla 52-2).

Es preferible la terapia local (p. ej., intraarticular o intrabronquial) a la sistémica. En algunos casos es preferible asociarlos a otros agentes, lo que permite reducir la dosis y evitar la toxicidad (p. ej., de la azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina en pacientes trasplantados).

a) Enfermedades alérgicas: edema angioneurótico, asma bronquial, picaduras de insectos, enfermedad del suero, reacciones farmacológicas, urticaria, dermatitis por contacto y fiebre del heno. El esteroide tarda en actuar, por lo que, en situaciones graves como en la reacción anafiláctica o en el edema angioneurótico, hay que recurrir a la adrenalina, 0,5-1,0 mg SC. La administración de esteroides en casos graves ha de ser por vía IV y a dosis elevadas (p. ej., 80-100 mg de metilprednisolona). En casos concretos se puede recurrir a los preparados más específicos para uso tópico (tabla 52-1).

b) Enfermedades vasculares del colágeno: arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, síndromes mixtos del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoidea, arteritis de la temporal. En algunos casos, como el lupus moderado o la artritis reumatoidea, deben tratarse inicialmente con otros fármacos (v. cap. 22), mientras que en otros, como la polimiositis o la arteritis de la temporal, se requieren altas dosis de prednisona desde el principio; por ejemplo, bolos de metilprednisolona (1 g/m^2 de superficie corporal durante 1-5 días en el rechazo agudo, enfermedad de Goodpasture, lupus eritematoso grave, esclerosis múltiple en brote agudo, etc.).

c) Miastenia grave: véase capítulo 13, II, 2.

d) Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, anemia hemolítica autoinmunológica, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia linfoblástica, linfomas y mieloma múltiple. En el capítulo 62, V se indican las dosis para enfermedades malignas y en el 23 para las enfermedades autoinmunológicas.

e) Enfermedades oculares: uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis y neuritis óptica. Para las afecciones de la cámara anterior y del ojo externo se emplean soluciones de colirio; los preparados son muy numerosos. Para las inflamaciones del segmento posterior se requiere la vía oral: prednisona, 30 mg/día en varias dosis. Están contraindicados en el herpes simple; tampoco se deben emplear en caso de ulceraciones o abrasiones del ojo porque demoran la cicatrización.

f) Enfermedades gastrointestinales: colitis ulcerosa, esprue no tropical, enteritis regional y enfermedad inflamatoria. En el esprue con sintomatología grave es conveniente administrar inicialmente prednisona, 30 mg/día durante 3-4 semanas, junto con la dieta libre de gluten. En la colitis ulcerosa debe reservarse para las crisis agudas y tóxicas y para situaciones que no responden a otras medidas (sulfasalazina, etc.) (v. cap. 45). Puede ser necesario dar un enema rectal con 40 mg de metilprednisolona. En los casos graves se debe llegar a dosis de 50-120 mg/día de prednisona por vía oral; en lo posible, se debe pasar a la terapéutica alternante.

g) Enfermedades hepáticas: necrosis hepática subaguda, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, cirrosis no alcohólica en mujeres. Sólo algunos pacientes con hepatitis activa crónica deben tratarse con esteroides: debe haber sintomatología activa, confirmación histológica de la gravedad de la evolución y reacción ne-

gativa para el antígeno B de superficie. La dosis de prednisona en estos casos, así como en la necrosis hepática subaguda es de 60-100 mg/día, que se disminuye a medida que mejora la evolución. En la hepatitis alcohólica grave con signos de encefalopatía, la prednisona se administra a la dosis de 40 mg/día durante 1 mes, para descender gradualmente hasta suprimirla.

h) Hipercalcemias agudas: véase capítulo 57.

i) Enfermedades neurológicas: en la lesión traumática de la médula espinal, la aplicación de metilprednisolona dentro de las primeras 8 horas parece que favorece la recuperación. En la esclerosis múltiple, cursos cortos de corticoides mejoran temporalmente algunos de los síntomas, pero no retrasan la evolución de la enfermedad. En el edema cerebral de carácter vasogénico, en particular asociado a tumores y metástasis, se emplea dexametasona a la dosis de 6-10 mg por vía oral o IV cada 6 horas. En cambio, no es útil en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares, que es cuando más se suele emplear; si al cabo de 2-3 días se aprecian focalidad y evolución sugestivas de edema, se emplea la dexametasona a la dosis antes señalada.

j) Enfermedades pulmonares: asma bronquial, en la que adquieren particular protagonismo los preparados inhalatorios (v. cap. 42, II.6), neumonía por aspiración, prevención del distrés respiratorio infantil y sarcoidosis. En el caso del *niño prematuro* que puede desarrollar insuficiencia respiratoria, se administra a la madre betametasona, 12 mg por vía parenteral, seguida de otra dosis de 12 mg a las 18-24 horas. En la sarcoidosis se administra 1 mg/kg/día de prednisona para generar remisión; después se mantiene con 10 mg/día o menos.

k) Afectaciones dermatológicas: dermatitis atópica, dermatosis, micosis fungoide, pénfigo, liquen simple, dermatitis seborreica, xerosis, etc. En el pénfigo se precisa una dosis de hasta 120 mg/día de prednisona para controlar la enfermedad. Para muchas de las afectaciones dérmicas se utilizan cremas y pomadas, pero debe recordarse que también por esta vía se puede absorber el esteroide y llegar a provocar efectos sistémicos (v. capítulo 75).

l) Enfermedades renales: síndrome nefrótico, 60 mg de prednisona (2 mg/kg en niños, descontando el peso correspondiente al edema) durante 3-4 semanas; si mejora, se mantiene durante 1 año administrando la dosis sólo 3 días a la semana.

m) Enfermedades cardiovasculares: aparte el shock anafiláctico, se recurre a veces a los glucocorticoides en altas dosis para otros tipos de shock (tóxico o séptico). Los resultados son muy controvertidos. En la *carditis reumática* se emplea en pacientes que no responden a los salicilatos o que presentan pericarditis u otros signos graves que amenazan la vida del enfermo; la dosis es de 40 mg/día de prednisona o incluso superior si hace falta.

n) Artritis reumatoidea: sólo en pacientes en los que fracasen los AINE y otros antiartríticos más específicos, descritos en el capítulo 22; también pueden usarse moderadamente durante el tiempo de espera entre la iniciación de la terapéutica con sales de oro y demás fármacos de segunda línea, y el comienzo de su acción, en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados con reposo, medidas físicas, AINE, etc. La dosis de prednisona puede ser de 10 mg, recurriendo si es posible a la terapéutica alternante; si ésta se instaura, conviene asociar analgésicos menores, sobre todo en la tarde de los días *off,* para controlar mejor el dolor.

ñ) Reacciones de rechazo: véase capítulo 23.

o) Otras indicaciones: en los vómitos provocados por antineoplásicos, la dexametasona (10-20 mg IV) se emplea en asociación con benzamidas y otros antieméticos (v. cap. 44).

p) Infiltraciones tópicas: puede estar indicada la inyección intraarticular con suspensiones microcristalinas de triamcinolona (5-20 mg) o de dexametasona en algunas situaciones. En la *artritis reumatoidea,* para ayudar a controlar la inflamación de una o dos articulaciones que estén inflamadas más persistentemente, para aliviar síntomas focales mientras se espera la respuesta a las sales de oro, penicilamina, etc., para facilitar la corrección de una deformación y para controlar la monoartritis. En las *osteoartritis,* para aliviar el componente inflamatorio, sobre todo cuando los síntomas son muy agudos y existe líquido articular. En las *sinovitis* por precipitación de cristales, si no hay respuesta al tratamiento general (p. ej., en la gota). En la *capsulitis adhesiva,* por ejemplo, el «hombro congelado»; en ciertas afecciones de tejidos blandos: bursitis, tenosinovitis, peritendinitis, epicondilitis, etc. y en algunas lesiones espinales que no ceden a tratamientos convencionales mediante infiltración en ligamentos interespinosos, articulaciones sacroilíacas.

No se deben usar las infiltraciones si existen lesiones sépticas de la piel por el riesgo de introducir y difundir la infección; en la enfermedad inflamatoria crónica o degenerativa; en la tendinitis crónica por el riesgo de rotura ni en los desgarros de tejidos blandos, en los que puede alterar su reparación.

7.3. Terapéutica alternante

Cuando hay que administrar dosis altas de esteroides durante períodos prolongados de tiempo, es preferible darlas en pocas dosis y distanciadas que en varias dosis a lo largo del día; ésta es la base de la terapéutica alternante, que consiste en administrar toda la dosis de corticoide necesaria para 48 horas en el primer día por la mañana y descansar el siguiente. Con ello se consigue reducir varios de los efectos secundarios: la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, ya que se deja un día entero para que se recupere, y el equilibrio negativo de nitrógeno y calcio. La terapéutica alternante debe hacerse exclusivamente con los preparados de acción intermedia: prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona. Es posible que en la tarde del segundo día rea-

parezcan algunos síntomas, que pueden ser controlados con otro tipo de medicación (analgésicos, broncodilatadores, etc.). Suele ser útil en el tratamiento del asma, la nefrosis, la colitis ulcerosa, la miastenia grave y algunos casos de lupus; en cambio no suele ser útil en la artritis reumatoidea, la arteritis de células gigantes y los cuadros hematológicos malignos.

La terapéutica alternante debe instaurarse sólo después que la enfermedad haya sido controlada con una dosis diaria y estable. El paso de la dosis diaria a la dosis alternante debe ser gradual, en la línea que se indica en el ejemplo de la tabla 52-4. Una vez transferida toda la dosis a un solo día, se pueden continuar los intentos de reducir la dosis hasta donde la sintomatología lo permita.

En el tratamiento del asma se realiza también la transferencia de la dosis oral a la vía inhalatoria; puesto que por la vía oral probablemente existía una supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y por vía inhalatoria los efectos sistémicos son menores, cabe el riesgo de que una transferencia demasiado brusca provoque una fase de hipofunción suprarrenal. El paso, por consiguiente, deberá ser pautado en la línea sugerida en el capítulo 42.

II. MINERALOCORTICOIDES

1. Origen, biosíntesis y regulación

La **aldosterona** se forma en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal mediante la oxidación de la corticosterona (fig. 52-1) y formación de un aldehído en la posición 18. El precursor **11-desoxicorticosterona** posee ya actividad mineralocorticoide, aunque su potencia es el 3 % de la aldosterona. El cortisol, como ya se ha indicado, tiene también actividad mineralocorticoide (tabla 52-2). En la práctica clínica, se emplea el derivado sintético **fludrocortisona** (fig. 52-2), que es activa por vía oral, y la **desoxicorticosterona** para la vía parenteral. La **espirolactona** se comporta como un antagonista específico, cuya actividad y propiedades se estudian en el capítulo 47.

Tabla 52-4. Ejemplo de paso de una dosis diaria de 50 mg de prednisona a una dosis alternante, a lo largo de un mes

Día	Dosis (mg)	Días	Dosis (mg)
1	60	11, 13, 15	90
2	40	12, 14, 16	5
3	70	17, 19, 21	85
4	30	18, 20, 22	5
5	80	23, 25, 27	80
6	20	24, 26, 28	5
7	90	29	80
8	10	30	0
9	95		
10	5		

La biosíntesis y secreción diaria de aldosterona es de 30-150 μg. No depende tan intensamente de la secreción de ACTH como el cortisol, pero la actividad hipofisaria, a través de algunos fragmentos de proopiomelanocortina que contengan ACTH, puede facilitar su secreción. El estímulo mayor es la angiotensina II formada por la acción de la renina sobre el angiotensinógeno y la posterior acción de la enzima convertidora (v. cap. 21). La angiotensina activa receptores específicos localizados en las células de la glomerulosa, provocando activación del ciclo de fosfoinosítidos y participación del Ca^{2+}; como consecuencia se produce la activación de la desmolasa y la conversión de la corticosterona en aldosterona.

De lo expuesto se desprende que la regulación de la secreción de aldosterona depende muy directamente de los factores que regulan la secreción de renina. Factores estimuladores son: la depleción de Na^+ y de líquido extracelular, la reducción en la presión de perfusión de la arteria renal, la actividad β-adrenérgica, las prostaglandinas, la sobrecarga de K^+; el K^+ puede estimular, incluso, la secreción de aldosterona por acción directa sobre la corteza suprarrenal. Por el contrario, el aumento en la carga de Na^+, la expansión de líquido extracelular o el aumento de la presión de perfusión en la arteria renal reducen la producción de renina. La actividad de la glomerulosa puede ser inhibida directamente por la acción de la dopamina, lo que explicaría que la activación de receptores dopaminérgicos provoquen inhibición de la reabsorción de Na^+ (v. cap. 15, III, 3) y que bloqueantes dopaminérgicos, como la metoclopramida, lleguen a facilitar la secreción de aldosterona. La actividad también es inhibida por los péptidos natriuréticos auricular y ventricular o cerebral, así como por la disminución del K^+.

A diferencia de la aldosterona, la secreción de corticosterona depende exclusivamente de la secreción hipofisaria.

2. Mecanismo de acción

La aldosterona activa el receptor glucocorticoideo de tipo I, como se ha explicado en I, 3. La activación del complejo aldosterona-receptor en el núcleo desencadena, probablemente, la síntesis de enzimas que, en último término, facilitan el transporte de Na^+. Sin embargo, el sitio específico de acción de estas enzimas es más discutible. Se acepta que la estimulación de la entrada de Na^+ a través de la membrana luminal o apical de la célula tubular es consecuencia de un transporte pasivo que se ve facilitado por el gradiente creado por la activación del transporte activo en la membrana basal o lateral de la célula, es decir, la proteína formada por la activación del receptor aldosterónico estimularía, por ejemplo, la ATPasa-Na^+/K^+-dependiente localizada en la membrana basal, que bombea Na^+ desde el interior hacia el exterior intersticial de la célula. La naturaleza de este estímulo aún no está clarificada, pero se sabe que la aldosterona incrementa la actividad de varias enzimas mitocondriales relacionadas con la sín-

tesis de ATP; el aumento de ATP podría actuar como una fuente de energía para las bombas de sodio y para aumentar su número o su actividad, pero la aldosterona estimula también la actividad de la fosfolipasa y de la aciltransferasa y la formación de ácidos grasos, lo que puede repercutir en cambios estructurales de membrana que faciliten el transporte iónico (v. fig. 47-2 D).

3. Acciones mineralocorticoides

En el túbulo contorneado distal, la aldosterona facilita la reabsorción de Na^+ y la eliminación de potasio, amonio, magnesio y calcio. El efecto neto del aumento de reabsorción de Na^+ genera un potencial más negativo en la luz del túbulo que estimula la secreción de K^+ y H^+. Por eso, en situaciones de hiperaldosteronismo el equilibrio de Na^+ es positivo, hay expansión del volumen líquido extracelular, hipopotasemia, alcalosis, contracción del volumen extracelular e hidratación celular, ya que el líquido extracelular se vuelve hipoosmótico y el agua se desplaza al compartimiento intracelular.

Para que haya pérdida de K^+ bajo la acción de la aldosterona, tiene que llegar una carga suficiente de Na^+ al túbulo distal, pero si la ingesta de Na^+ es pequeña, la carga que llega al túbulo distal es insuficiente para que la facilitación de la reabsorción genere el potencial necesario para eliminar K^+.

Por otra parte, los mineralocorticoides no influyen por sí mismos sobre la hemodinámica intrarrenal; los glucocorticoides mantienen adecuadamente el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que explica que el cortisol, a pesar de tener una acción mineralocorticoide y facilitar, por lo tanto, la reabsorción de Na^+, pueda incrementar en algunas ocasiones la diuresis.

En el tubo intestinal, los glucocorticoides parece que desempeñan un papel más importante que la aldosterona en el transporte iónico, tras activación de receptores cortisólicos y aldosterónicos; facilitan la reabsorción de Na^+ y la eliminación de K^+; reducen también la absorción de Ca^{2+} que contribuye, junto con otros factores ya comentados, a provocar la desmineralización ósea.

La aldosterona reduce la concentración de Na^+ y aumenta la de K^+ tanto en la saliva como también en el sudor.

4. Características farmacocinéticas

Como ya se ha indicado, la aldosterona no se utiliza por su escasa manejabilidad. Se fija poco a las proteínas del plasma y tiene un $t_{1/2}$ de 15-20 min. Se metaboliza en el hígado con rapidez. La desoxicorticosterona tiene escasa biodisponibilidad por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral; su $t_{1/2}$ es de unos 70 min.

La fludrocortisona, derivado sintético, presenta un índice mineralocorticoide/glucocorticoide muy elevado; se absorbe suficientemente bien por vía oral y tiene una semivida biológica que permite administrarla una vez al día.

5. Reacciones adversas

Producen retención de sodio y agua que origina edemas, hipertensión, cefaleas e hipertrofia ventricular izquierda. La depleción potásica y de hidrogeniones origina alcalosis hipopotasémica, con parálisis musculares y alteraciones de la actividad miocárdica. La sobredosificación se trata interrumpiendo el tratamiento y administrando diuréticos junto con potasio.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la insuficiencia suprarrenal global, aguda o crónica, en asociación con glucocorticoides. En la aguda, la administración de altas dosis de cortisol junto con solución salina suele ser suficiente para restaurar el control hidrosalino, pero se pueden añadir 2 mg de corticosterona en solución oleosa por vía parenteral.

En la insuficiencia crónica, la dosis de fludrocortisona oscila entre 0,05 y 0,1 mg/día; si el preparado glucocorticoide es sintético, necesitará ser completado con dosis mayores de fludrocortisona. Ésta también se emplea en el tratamiento de la hipotensión ortostática debida a insuficiencia vegetativa y en los hipoaldosteronismos selectivos.

7. Mineralocorticoides indirectos

El **ácido glicirrícico** y su derivado el **glicirretínico** (componentes activos del regaliz) y la **carbenoxolona** tienen efectos mineralocorticoides indirectos. Inhiben la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, de manera que el receptor mineralocorticoide del riñón se ve activado por el cortisol circulante, que normalmente no ejercería esta acción. El efecto inducido por estas sustancias es idéntico al que ocurre en el síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides, en el cual la carencia congénita de esta enzima provoca un cuadro de hipertensión e hipopotasemia en niños, con niveles suprimidos de aldosterona y desoxicorticosterona.

III. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS

1. Mitotano (o,p'-DDD)

De estructura similar a los insecticidas DDT y DDD (fig. 52-3), provoca una acción citotóxica relativamente selectiva sobre las células de la corteza suprarrenal, normales o neoplásicas, en particular en las zonas fasciculada y reticular.

Se absorbe bien por vía oral; se acumula en el tejido graso, por lo que queda retenido en el organismo durante varias semanas. El 60 % de una dosis se elimina por las heces sin metabolizar.

Se utiliza en el carcinoma inoperable adrenocortical, a la dosis inicial oral de 8-10 g (dividida en varias tomas

para reducir la toxicidad digestiva); la dosis diaria es variable según la tolerancia: 2-16 g/día, que se debe mantener durante 3 meses. Provoca anorexia, náuseas y vómitos, somnolencia y letargia, y dermatitis. Lógicamente, deben administrarse glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. La espironolactona antagoniza la acción del mitotano.

2. Metirapona (metopirona)

Inhibe la 11β-hidroxilasa por combinarse con el citocromo P-450, con lo que interfiere en la síntesis de cortisol y corticosterona, permaneciendo el primero en forma de 11-desoxicortisol (fig. 52-1). Como el producto no ejerce acción inhibidora sobre la secreción de ACTH, ésta aumentará al desaparecer la acción del cortisol y estimulará la secreción de 11-desoxicortisol, cuya eliminación urinaria estará aumentada. A dosis altas puede llegar a inhibir también la hidroxilación en C20.

Aunque a veces se utiliza terapéuticamente para tratar el hipercorticalismo de neoplasias suprarrenales que funcionan en forma autónoma o síndromes de Cushing por hiperactividad hipofisaria, su principal aplicación es en las pruebas de función hipofisaria con el fin de valorar la capacidad de la hipófisis para responder a la caída de cortisol. En el síndrome de Cushing de origen hipofisario, la respuesta en secreción de ACTH y 11-desoxicortisol plasmáticos y de 17-hidroxicorticoides urinarios será superior a la normal; en la mayoría de los síndromes de Cushing debidos a producción ectópica de ACTH no habrá respuesta a la metirapona. En los pacientes con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, el fármaco no producirá el debido aumento de ACTH ni de los esteroides adrenales. Suelen administrarse 300-500 mg cada 4 horas durante 6 dosis para asegurar un bloqueo completo de la síntesis.

La administración prolongada puede originar hipertensión y signos de virilización.

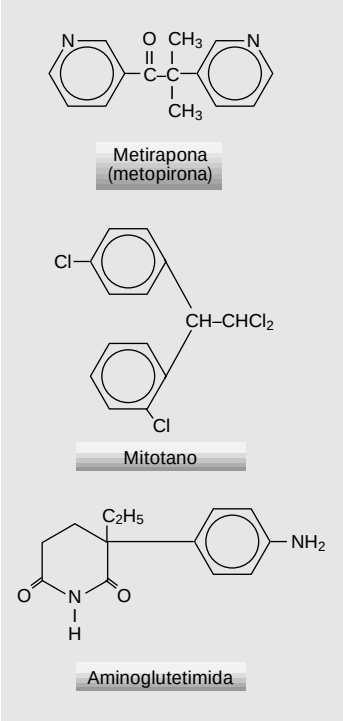


Fig. 52-3. Estructuras de inhibidores de la síntesis de corticosteroides.

3. Aminoglutetimida

Inhibe la hidroxilación del colesterol en C20 y, por lo tanto, su conversión en pregnenolona y la síntesis de todos los corticosteroides. Además, antagoniza la actividad aromatasa que convierte en los tejidos periféricos la androstenodiona en estrona y 17β-estradiol. Por este motivo, se utiliza no sólo en cuadros de hipercorticalismo, incluidas las neoplasias, sino en cánceres de mama que respondieron inicialmente al tamoxifeno y sufrieron recaída.

Se absorbe bien por vía oral y se elimina a partes iguales por excreción renal y por metabolización hepática. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 13 horas pero, a las 2 semanas de tratamiento, disminuye a 7 horas como consecuencia de la autoinducción enzimática.

En el cáncer de mama, la dosis inicial es de 250 mg, 2 veces al día durante 2 semanas, para aumentar después a 4 veces al día. Produce letargia y ataxia, erupciones cutáneas, molestias digestivas e hipotensión ortostática. Será necesario suplementar con esteroides corticales.

4. Otros inhibidores

La **anfenona B** bloquea la hidroxilación en las posiciones 11, 17 y 21, pero es demasiado tóxica para utilizarla en la clínica. Produce depresión del SNC, alteraciones dérmicas y digestivas, y lesiones hepáticas y tiroideas.

El **trilostano** inhibe la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; su acción clínica es muy limitada y no resulta útil en el tratamiento del hipercorticalismo.

La **ciproheptadina** actúa a nivel hipotalámico, impidiendo la acción activadora del sistema serotonérgico sobre la secreción hipotalámica de CRH (v. cap. 19). Ha demostrado eficacia en algunos enfermos con enfermedad de Cushing debida a hiperactividad hipofisaria y en algunos casos de enfermedad de Conn.

Diversos derivados imidazólicos (etomidato, ketoconazol y otros antifúngicos similares) tienen efectos inhibidores sobre la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales, así como en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D. Actúan mediante la unión del N del anillo imidazólico al Fe del grupo hem del citocromo P-450 e inhiben el efecto de algunas de las enzimas que utilizan este citocromo. En la especie humana, el **ketoconazol,** aparte sus efectos antifúngicos (v. cap. 70) inhi-

be preferentemente, y por este orden de sensibilidad, la C17-20-desmolasa, la colesterol-desmolasa y las 11 y 18-hidroxilasas. El efecto es dosis-dependiente y transitorio (8-12 horas). A dosis de 600-1.200 mg/día es capaz de inhibir la síntesis de andrógenos y de cortisol. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento del hirsutismo, del síndrome de Cushing, del carcinoma suprarrenal secretor y de la hipercalcemia debida a hiperproducción de calcitriol.

El **etomidato** es un agente empleado en anestesia (v. cap. 28, II, 5), que a dosis hipnóticas (0,3 mg/kg) e incluso a dosis que no provocan hipnosis (0,04 mg/kg) inhibe transitoriamente la 11-hidroxilasa (6-18 horas). A dosis más altas inhibe también la colesterol-desmolasa. Se ha empleado para sedar temporalmente a enfermos agitados con síndrome de Cushing. La utilización de perfusiones continuas de este fármaco durante días está contraindicada ya que aumenta la mortalidad en estos pacientes, probablemente por la insuficiencia suprarrenal que produce.

Los **antagonistas del calcio** inhiben la secreción de aldosterona en el hiperaldosteronismo primario.

BIBLIOGRAFÍA

Alexis MN. Glucocorticoids: new insights into their molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 10-11.

Baylink DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 306-308.

Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198-1208.

Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Rheum* 1991; 21: 1-11.

Christy NP. Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty. *N Engl J Med* 1992; 326: 266-267.

Engelhardt D. Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Invest Med* 1994; 72: 481-488.

Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978; 64: 729-731.

Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 126-146.

Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J, Poellinger L, et al. Biochemistry, molecular biology and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocrinol Rev* 1987; 8: 185-234.

Helfer EL, Rose CI. Corticosteroids and adrenal suppression: characterising and avoiding the problem. *Drugs* 1989; 38: 838-845.

Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 50: 317-333.

Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 1995; 270: 232-233.

Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119-134.

Moncada S, Palmer RMJ. Inhibition of the induction of nitric oxide synthase by glucocorticoids yet another explanation for their antiinflammatory effects? *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 130-131.

Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action. *Endocrinol Rev* 1984; 5: 25-45.

Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 1206-1212.

Oikarinen AI, Vuorio EI, Zaragoza EJ, Palotie A, Chu ML, Vitto J. Modulation of collagen metabolism by glucocorticoids. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 1451-1462.

Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, De Kloet ER. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1989; 50: 117-123.

Ringold GM. Steroid hormone regulation of gene expression. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 529-566.

Schleimer RP, Claman HN, Oronsky A, eds. *Antiinflammatory steroid action: basic and clinical aspects.* Nueva York: Academic Press, 1989.

Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983; 309: 45-47.

Sprung CL, Paragiota VC, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl JMed* 1984; 311: 1137-1143.

Stewart PM, Edwards CRW. Specificity of the mineralocorticoid receptor. Crucial role of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase. *Trends Endocrinol Metab* 1990; 1: 225-230.

53

Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos

J. A. Amado y *J. Flórez*

I. HORMONAS TIROIDEAS

1. Estructura y biosíntesis

Las hormonas tiroideas son la **tetrayodotironina** o **tiroxina** (T_4) y la **triyodotironina** (T_3), que poseen estructura de aminoácidos derivados de la tironina, yodada en cuatro y en tres posiciones, respectivamente (fig. 53-1). Ambas se sintetizan en las células epiteliales de la glándula tiroides que se alinean en la pared de los folículos; en su porción apical se encuentran numerosas microvellosidades que penetran en el coloide folicular y es en esa porción donde se llevan a cabo los procesos de yodación, exocitosis y resorción del coloide. El tiroides posee además las células parafoliculares o células C, que producen calcitonina.

La secreción tiroidea se encuentra sometida a la influencia reguladora constante del eje hipotálamo-hipofisario, en los términos descritos en el capítulo 49. Existe un mecanismo de autorregulación muy preciso mediante el cual tanto la T_3 como la T_4 inhiben la respuesta de la TSH a la TRH (fig. 53-2). En cuanto a la acción de diversos factores humorales y nerviosos que influyen sobre la secreción de TRH, véase el capítulo referido.

1.1. Transporte y acumulación

El yoduro penetra en la célula tiroidea desde la sangre y el líquido extracelular por un sistema de transporte activo. El interior de la célula folicular mantiene un potencial eléctrico negativo respecto al espacio intersticial y a la luz del folículo; probablemente el yoduro es transportado activamente en la célula contra este potencial negativo y difunde después pasivamente a favor del gradiente electroquímico hacia el espacio folicular. El transporte activo requiere energía, que depende de la formación permanente de energía asociada a enlaces fosfato. Además, este sistema de transporte está relacionado estrechamente con la función de un sistema ATPasa-Na^+/K^+, habiéndose propuesto un mecanismo de cotransporte para el sodio y el yoduro. Pero, aunque la TSH activa ambos procesos, el transporte de yoduro y el sistema de la ATPasa, no siempre responden los dos en forma paralela a otros estímulos. No se conoce la naturaleza del transportador de yoduro, pero existen lecitinas en el tejido tiroideo capaces de unirse al I^- reversiblemente.

La capacidad de concentrar yodo es muy grande, pudiéndose alcanzar en la célula tiroidea concentraciones 25 veces mayores que las del plasma. Pero esta capacidad no es selectiva para el I^-, por cuanto los mismos mecanismos pueden concentrar otros aniones, entre los que destacan el perclorato y el pertecnetato, que llegan a actuar como inhibidores competitivos. El tiocianato, otro anión monovalente que inhibe el transporte de yoduros, no es concentrado en la glándula y actúa quizá desacoplando la fosforilación oxidativa del tiroides. La TSH activa y el propio I^- inhibe el sistema de transporte, como se explicará más adelante.

Otros tejidos de origen intradérmico, como las glándulas salivales y gástricas, concentran asimismo yodo por un mecanismo parecido que también es inhibido por los iones antes señalados; en cambio, no res-

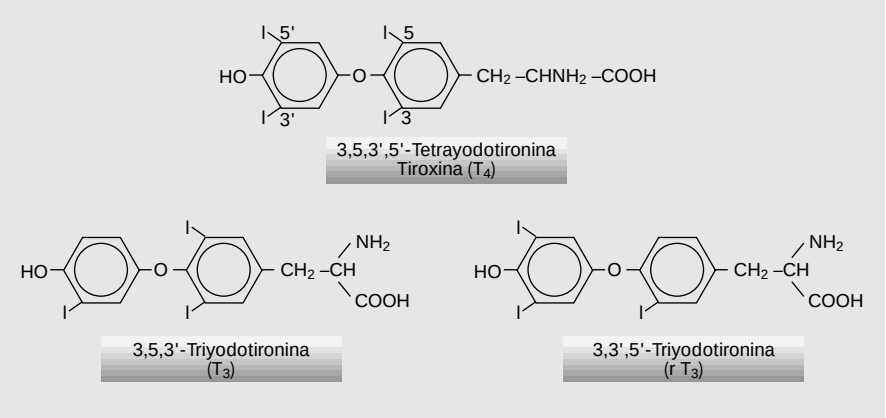


Fig. 53-1. Estructura de las hormonas tiroideas.

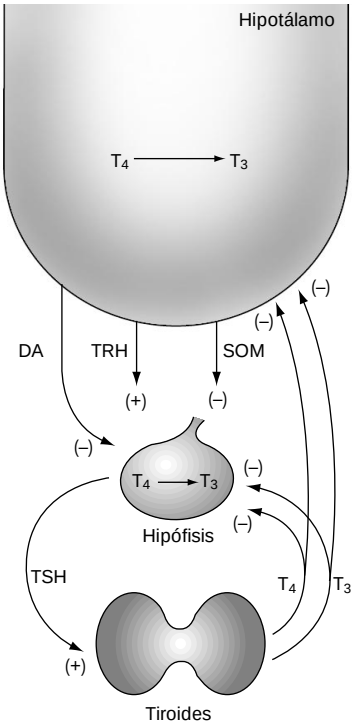


Fig. 53-2. Mecanismos de autorregulación de la secreción de hormonas tiroideas. La somatostatina (SOM) y la dopamina (DA) no se consideran inhibidores selectivos.

ponden a la acción estimuladora de la TSH, probablemente porque carecen de los receptores específicos.

1.2. Oxidación y acoplamiento

Una vez introducido el yoduro, se inicia una serie de reacciones en cadena para sintetizar las hormonas tiroideas. Básicamente consisten en la yodación de radicales tirosilo presentes en la molécula de tiroglobulina, una glucoproteína (PM: 660.000) que contiene glucosamina, manosa, fucosa, galactosa y ácido siálico. La molécula de tiroglobulina consta de cuatro cadenas peptídicas y contiene unos 120 residuos de tirosina, de los cuales sólo unos pocos llegarán a ser yodados, aunque la cantidad varía según las circunstancias.

La primera reacción consiste en la oxidación del yoduro y la incorporación del producto intermedio resultante en los radicales tirosilo de la molécula de tiroglobulina, para formar monoyodotirosilo (MIT) y diyodotirosilo (DIT). Esta oxidación se realiza mediante peroxidasas que abundan en la célula tiroidea. El producto intermedio de la peroxidación del yoduro, es decir, la forma activa puede ser el ion yodinio (I^+) o un radical libre de yodo. El peróxido de hidrógeno necesario para oxidar el yoduro deriva de la autooxidación de enzimas flavínicas que actúan como oxidasas-NADH y oxidasas-NADPH, por lo que su génesis se halla asociada a las transferencias de electrones derivadas de diversas oxidaciones en las mitocondrias de la célula tiroidea; las peroxidasas se encuentran en la membrana celular.

Posteriormente se acoplan dos radicales de DIT para formar un radical tetrayodotironilo propio de la T_4 que estará formado por dos anillos diyodados unidos por un enlace éter, con pérdida de un radical de alanina; un radical MIT se puede unir a otro DIT para formar el radical triyodotironilo propio de la T_3. Las síntesis de yodotironinas mediante la reacción de acoplamiento requieren condiciones oxidativas en las que interviene una peroxidasa, quizá la misma que actúa en la oxidación inicial del yoduro, aunque existen algunas diferencias de tipo fisiológico entre ambas reacciones; por ejemplo, la reacción de acoplamiento suele ser más sensible a determinados factores que la reacción de yodación de los radicales tirosilo.

1.3. Liberación y regulación

Los radicales triyodotironilo y tetrayodotironilo permanecen anclados en la molécula de tiroglobulina, que constituye así un depósito de gran capacidad de hormonas tiroideas. La liberación de éstas en su forma libre, es decir, como T_3 y T_4, exige un proceso previo de proteólisis que se lleva a cabo en la propia célula folicular. Los estímulos apropiados (p. ej., la TSH) provocan la formación de seudópodos con endocitosis de coloide, formación de vesículas, fusión de éstas con lisosomas y formación de «fagolisosomas», en los cuales se encuentran las proteasas; es en éstos donde se produce la hidrólisis de tiroglobulina mediante la cual las peptidasas liberan T_3 y T_4, que pasan a la circulación, y MIT y DIT que permanecen dentro de la célula y sufren procesos de deshalogenación para que el yodo vuelva a ser utilizado. La hidrólisis es facilitada por la reducción de enlaces disulfuro de la tiroglobulina; esta reducción es provocada por una transhidrogenasa que utiliza glutatión reducido (GSH), el cual, a su vez, se forma a partir del glutatión oxidado mediante la acción de la glutatión-reductasa dependiente de NADPH.

Todo el proceso de síntesis y liberación se encuentra regulado por diversos factores, de los que la TSH y el propio yodo son los más importantes. Como se explicó en el capítulo 49 (IV), la TSH estimula el transporte activo de yoduro, la actividad peroxidásica que interviene en la halogenación del radical tirosilo y en el acoplamiento, la actividad proteásica que libera T_3 y T_4 e, incluso, la deshalogenación de MIT y DIT en la célula tiroidea. El yodo controla, por una parte, el sistema de transporte activo, de forma que su velocidad de transporte y su sensibilidad a la TSH varían inversamente con la concentración glandular de yodo orgánico, y, por la otra, el exceso de yodo frena los procesos de proteólisis y de liberación de hormonas tiroideas. No se conoce exactamente el mecanismo por el que actúa el yodo: se sabe que inhibe la estimulación de la adenililciclasa tiroidea producida por la TSH o por las inmunoglobulinas estimuladoras de la enfermedad de Graves y que la yodación creciente de la tiroglobulina (la cual aumenta cuando el ambiente de yodo es elevado) la hace más resistente a la hidrólisis de las proteasas.

La T_4 se produce exclusivamente en el tiroides (80-100 μg/día) y se considera una prohormona, mientras que la T_3 es la hormona biológicamente activa. Contrariamente a la T_4, tan sólo el 20 % de la T_3 se debe a secreción directa del tiroides. El 80 % restante se produce en tejidos extratiroideos por monodesyodación de la T_4. Aproximadamente, el 40 % de la T_4 secretada se desyoda a T_3 en el hígado y el riñón, mediante la 5'-desyodasa de tipo I, una proteína que contiene selenio. La necesidad de que esta enzima contenga selenio-cisteína como parte esencial de la unidad catalítica es la responsable de que el paso de T_4 a T_3 pueda verse alterado en las situaciones de deficiencia de selenio en la dieta. Esta enzima es inhibida por el fármaco antitiroideo propiltiouracilo (v. II). En la hipófisis, en el SNC y en el tejido adiposo pardo existe además la 5'-desyodasa de tipo II, que es responsable de la conversión local de T_4 a T_3 en determinados tejidos (50 % en la hipófisis y 80 % en el SNC). Estas desyodasas se llaman también desyodasas del anillo externo (porque tienen capacidad para retirar el I tanto de la posición 3' como de la 5', fig. 53-1) y se diferencian, aparte su localización, en que la desyodasa de tipo II no contiene selenio, no es inhibida por el propiltiouracilo y tiene una alta afinidad por la T_4.

2. Transporte y metabolismo

Las hormonas tiroideas T_4 y T_3 se encuentran en el plasma unidas a diversas proteínas. El 60 % de la T_4 circulante está unida a una inter-α-globulina fijadora de tiroxina (TBG), que es una glucoproteína; el 30 % está unido a una prealbúmina (TBPA) y el 5 %, a la albúmina; sólo el 0,03 % de T_4 está en forma libre. La T_3 no tiene afini-

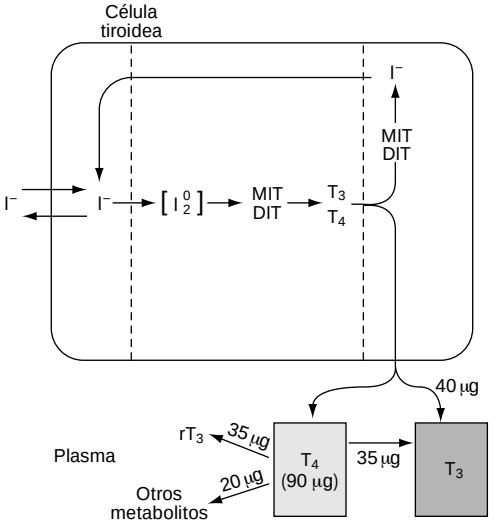


Fig. 53-3. Procesos de captación de transporte de yodo y síntesis, liberación y metabolización de hormonas tiroideas.

dad por la TBPA y se fija a la TBG, aunque con menor afinidad que la T_4; se encuentra el 0,3-0,5 % en forma libre.

La enorme extensión de la fracción unida a proteínas la dota de cualidades de órgano de depósito, mostrando un equilibrio con la fracción libre, que es la forma activa.

Son varios los factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos que pueden interferir en la unión a proteínas y que, indirectamente, podrían alterar la actividad tiroidea (tabla 53-1); pero si los procesos de aclaramiento y regulación son normales, entran en juego mecanismos de compensación que equilibran el incremento o disminución en la unión a proteínas sin que se modifique la concentración de T_4 libre ni su velocidad de acceso y acción en los tejidos.

El depósito extratiroideo de T_4 es de 800-1.000 μg y en su mayor parte es extracelular. La velocidad de recambio de la T_4 es del 10 % diario por lo que, en ausencia de secreción, el organismo dispone de T_4 en cantidades apreciables durante varias semanas (su semivida en la circulación es de unos 7-8 días en las personas eutiroideas; esta semivida se alarga en el hipotiroidismo y se acorta en el hipertiroidismo). La baja velocidad de recambio de la T_4 se debe básicamente a la intensa fijación de esta hormona a sus proteínas transportadoras.

La tasa de producción diaria total de T_3 es de 30-45 μg. El depósito extratiroideo de T_3 contiene aproximadamente 50 μg y se localiza, en su mayor parte, intracelularmente. La T_3 se degrada mucho más rápidamente que la T_4, siendo su velocidad de recambio del 50 % diario. Por ello, la disminución de la producción de T_3 altera rápidamente su disponibilidad a nivel tisular (su semivida en sangre es de 1 día).

Aproximadamente, el 40 % de la T_4 segregada por el tiroides es convertida en un metabolito inactivo, T_3 inversa (rT_3), por la acción de la 5-desyodasa o desyodasa del anillo interno, que elimina el I en posición 5 o 3. La producción diaria de rT_3 es de 30-40 μg, de la que más del 95 % es de origen extratiroideo y se aclara de la circulación incluso más rápidamente que la T_3. El 20 % restante de T_4 se inactiva mediante: *a)* conjugación con sulfato o glucuronato; *b)* desaminación oxidativa y descarboxilación, lo que produce ácido 3,5,3',5'-tetrayodotiroacético (TETRAC), y *c)* rotura del enlace éter, con formación de mono y diyodotirosina. La T_3 y la rT_3 pueden sufrir desyodaciones sucesivas hasta convertirse en monoyodotironinas y en tironina, pueden conjugarse con sulfato o glucuronato, pueden convertirse en los correspondientes ácidos triyodotiroacéticos (TRIAC) y sufrir rotura del enlace éter.

3. Mecanismo de acción

Ya que las hormonas tiroideas son lipófilas, se considera generalmente que entran en las células por difusión. La acción de la T_3 se produce básicamente mediante re-

Tabla 53-1. Circunstancias que alteran la fijación de T_4 a la TBG (con o sin modificación de los niveles de TBG circulantes)

Aumentan la fijación
Trastornos genéticos: hiperproducción de TBG
Trastornos adquiridos
- Hormonales: estados hiperestrogénicos (embarazo, recién nacido, tumores productores de estrógenos, mola hidatiforme o anticonceptivos orales), hipotiroidismo y tamoxifeno
- Otros fármacos: perfenazina, opioides, clofibrato y 5-fluorouracilo
- Enfermedades no endocrinas: porfiria aguda intermitente, hepatitis vírica aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, carcinoma hepatocelular, mieloma, hipogammaglobulinemia y colagenosis

Reducen la fijación
Trastornos genéticos: deficiencia congénita parcial o total de TBG y síndrome de las glucoproteínas con deficiente glucosilación
Trastornos adquiridos
- Hormonales: andrógenos y anabolizantes, glucocorticoides a dosis altas, acromegalia activa, hipertiroidismo y danazol
- Fármacos: L-asparraginasa, antiinflamatorios no esteroideos, ácido nicotínico, fenitoína, diazepam, furosemida y sulfonilureas
- Enfermedades no endocrinas: enfermedades graves, malnutrición, enteropatía con pérdida de proteínas, galactosemia, síndrome nefrótico y cirrosis hepática

Tabla 53-2. Genes regulados por las hormonas tiroideas

Regulación positiva
Hormona de crecimiento (rata)
Somatomamotropina coriónica
Cadena pesada α de la miosina
ATPasa-Ca^2
ATPasa-Na^+/K^+ (ambas subunidades de la enzima)
β_1-Adrenoceptor
Proteína básica de la mielina
Proteína PCP2 de las células de Purkinje
Glucoproteína cerebral RC3
Enzima málica
Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa
Glucocinasa
Acetil-CoA-carboxilasa
HMG-CoA-reductasa
Piruvatocinasa
Sintetasa de ácidos grasos
6-Fosfofructo-2-cinasa
6-Fosfogluconato-deshidrogenasa
β-ATPasa mitocondrial
Citocromo C-oxidasa
Apolipoproteína A_1
Receptor de LDL
Proteína desacopladora
Transportadores de glucosa (GLUT)
Péptido atrial natriurético
Adrenomedulina
Endotelina
Angiotensinógeno
Fibronectina
Factor de crecimiento de los nervios
Factor de crecimiento epidérmico
Regulación negativa
Subunidad α de la TSH
Subunidad β de la TSH
TRH
Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Cadena pesada β de la miosina
Subunidad β de proteínas G
Molécula de adhesión de las células nerviosas
Receptor β_2 de la T_3
Monooxigenasa α-amidante de peptidilglicina

ceptores nucleares. Estos receptores tienen una afinidad 10 veces menor por la T_4, de manera que *in vivo* los receptores están ocupados casi exclusivamente por T_3. Casi toda la T_3 presente en hígado, riñón, músculo y miocardio procede de la T_3 circulante, mientras que en la hipófisis y en el SNC procede en gran parte de la conversión local de T_4 a T_3 (5'-desyodasa de tipo II). Por lo tanto, los tejidos periféricos dependen básicamente de la T_3 circulante, mientras que la hipófisis y el SNC responden tanto a la T_3 como a la T_4. La T_3, tras interactuar con receptores nucleares específicos, hace que éstos se unan al ADN en las regiones reguladoras de diversos genes (elementos de respuesta de las hormonas tiroideas) y modifiquen la expresión de estos genes (positiva o negativamente). Se conoce un buen número de genes regulados por la T_3 y probablemente quedan bastantes por identificar (tabla 53-2). La hipótesis de que las hormonas tiroideas podrían actuar por receptores mitocondriales no tiene en la actualidad fundamento.

Los receptores de la T_3 se unen al ADN como monómeros, homodímeros o heterodímeros con otras proteínas nucleares (proteínas accesorias del receptor de las hormonas tiroideas), como los receptores X del ácido 9-cis retinoico o el factor de transcripción COUP. Existen dos genes que codifican receptores para la T_3, llamados α y β, que se localizan en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Estos receptores son los homólogos celulares del oncogén viral v-*erb*-A y forman parte de la superfamilia de los receptores nucleares de los estrógenos, progesterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, vitamina D, ácido retinoico y de los receptores activados por los agentes inductores de proliferación de las peroxisomas (v. cap. 3). A diferencia de los receptores de las hormonas esteroideas que se localizan en el citoplasma y sólo se translocan al núcleo cuando entran en contacto con su ligando, los receptores de las hormonas tiroideas se localizan continuamente en el núcleo. El principal producto del gen α es el receptor α_1. Las proteínas α_2 y α_3, productos del procesamiento alternativo del ARNm no fijan T_3. La variante α_2 puede inhibir el enlace de los receptores de la T_3 al ADN. Los productos del gen β son los receptores β_1 y β_2. El ARNm de los receptores α_1 y β_1, y de la proteína α_2 se expresa en la mayoría de los tejidos, mientras que el receptor β_2 se expresa principalmente en el cerebro. El hígado contiene mayoritariamente receptores β y el cerebro receptores α, mientras que el corazón contiene ambos. El grado de expresión de los distintos productos varía no sólo de unos tejidos a otros, sino que también se modifica durante el desarrollo embriológico; así, por ejemplo, el receptor α_1 se expresa muy precozmente en el cerebro, incluso antes que haya hormonas tiroideas. La expresión del receptor β aumenta en el cerebro fetal de forma paralela a la secreción de hormonas tiroideas.

La importancia fisiológica de otros lugares de fijación extranuclear de T_3 (membrana celular, citosqueleto, etc.) es muy dudosa. De todas maneras, algunos efectos de las hormonas tiroideas, como el aumento de actividad de algunas enzimas de los hematíes, al parecer no se explican a través de la acción sobre los receptores nucleares.

4. Acciones biológicas

4.1. Acciones metabólicas

El efecto que mejor resume la acción de la hormona tiroidea es el incremento generalizado de la actividad metabólica, lo que implica un aumento en la utilización de sustratos, de la actividad de enzimas y de la secreción de otras hormonas. Las acciones de la T_3 se aprecian antes que las de la T_4, pero duran menos tiempo que ellas.

Los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas son muy variables de unos tejidos a otros. Estas hormonas aumentan marcadamente el consumo de O_2 en el corazón, músculo esquelético, hígado, riñón y aparato gastrointestinal, mientras que el consumo varía muy poco en el cerebro, bazo o gónadas. Esto no quiere decir que el cerebro, por ejemplo, no responda a las hormonas tiroideas; de hecho, tanto su exceso como su defecto producen cambios dramáticos en el funcionamiento cerebral. El aumento de la termogénesis que provocan las hormonas tiroideas no se debe a desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La T_3 aumenta el metabolismo oxidativo mi-

tocondrial (activación de diferentes proteínas mitocondriales), que pone en marcha el consumo de ATP que, a su vez, se produce como consecuencia del aumento de actividad del sistema ATPasa-Na^+/K^+. En el corazón también aumenta la actividad de otras ATPasas.

Afectan también el metabolismo de los principios inmediatos: proteínas, carbohidratos y lípidos, pero esta acción no es unívoca sino que depende de la situación previa de la persona y de la dosis utilizada. Buena parte de su acción general es incrementar la síntesis de proteínas, sean estructurales o enzimáticas, y aun dentro de las en zimas, unas pueden tener un papel anabólico y otras catabólico. El crecimiento en general del individuo requiere la participación conjunta de la hormona de crecimiento, de los factores variados de crecimiento y de la hormona tiroidea. El exceso de actividad tiroidea significa, en cambio, un incremento de gasto energético, que conduce a un equilibrio nitrogenado negativo. En relación con el metabolismo de los carbohidratos existe una sinergia entre las acciones tiroidea y adrenérgica, pero también entre la tiroxina y la insulina para facilitar la síntesis de glucógeno y la utilización de glucosa en la célula muscular y el adipocito.

En este sentido, la dosis es fundamental: dosis pequeñas aumentan la síntesis de glucógeno en presencia de insulina, mientras que dosis grandes aumentan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Además, las hormonas tiroideas facilitan la absorción intestinal de glucosa y galactosa.

Incrementan el metabolismo lipídico, afectando más la degradación de los lípidos que su síntesis. Facilitan la lipólisis a través de la activación del sistema adenililciclasa, en sinergia con la actividad simpática y con la hormona del crecimiento, el glucagón y los corticosteroides. Aumentan también la oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye a la acción calorígena. Asimismo, estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, quizá como consecuencia de la mayor disponibilidad de sus componentes, y aceleran la salida de los triglicéridos del plasma por activación de la lipoproteín-lipasa. Reducen el colesterol plasmático a pesar de que facilitan su síntesis en el hígado, porque estimulan su excreción y su conversión en ácidos biliares, al tiempo que aceleran la velocidad de recambio de las LDL plasmáticas.

Finalmente, las hormonas tiroideas participan en la síntesis y el mantenimiento del nivel adecuado de algunas vitaminas, y en su transformación en cofactores enzimáticos; tanto la deficiencia como el exceso de actividad hormonal perjudican la acción de estos principios.

4.2. Acciones sobre órganos

Además de contribuir al desarrollo general de todos los órganos y tejidos, conviene destacar algunos hechos diferenciales. La tiroxina fetal e inmediatamente posnatal es imprescindible para el desarrollo de las neuronas y el crecimiento de sus prolongaciones. La deficiencia en la infancia y en el adulto representa una reducción progresiva en la reaccionabilidad del sistema nervioso, tanto en aspectos sensoriomotores como intelectuales.

La marcada interacción entre tiroxina y sistema simpático ha sido analizada a muy diversos niveles. Aunque en el hipertiroidismo los niveles de catecolaminas circulantes son normales o bajos, existen ciertas confluencias sinérgicas entre las acciones tiroidea y simpática que son una potenciación mutua de efectos, pero no se conocen bien todavía los mecanismos responsables; éstos pueden ser en el receptor adrenérgico (p. ej., aumento de su número) o en un nivel posterior, sobre las actividades posreceptor. Destacan particularmente el aumento de la actividad cardíaca (tanto sobre la frecuencia como sobre la contractilidad) y el aumento de ciertas actividades metabólicas, antes comentadas.

5. Preparados hormonales: características e interacciones

Existen tres tipos de preparados: la **levotiroxina,** la **triyodotironina** o **liotironina** y una **combinación** de T_4 y T_3 en proporción 9:1. Pero en el tratamiento habitual del hipotiroidismo se utiliza de forma casi universal la levotiroxina en dosis única diaria, ya que su larga semivida biológica y su conversión periférica en T_3 permiten mantener crónicamente niveles plasmáticos estables de T_4 y T_3, incluso aunque el enfermo omita alguna dosis esporádicamente, mientras que la administración oral de T_3 produce variaciones en sus niveles plasmáticos y la omisión de una dosis origina amplias oscilaciones. La asociación de T_4 y T_3 no ofrece ninguna ventaja, incluso puede provocar temporalmente niveles suprafisiológicos de T_3, con manifestaciones clínicas, como palpitaciones.

En personas normales se estima que el 60-80 % de una dosis oral de T_4 pasa a la circulación general, pero existe una considerable variabilidad inter e intraindividual. La T_4 se absorbe fundamentalmente en el yeyuno proximal y medio. No se ha descrito malabsorción de T_4 en pacientes colectomizados, pero si se destruye la flora intestinal con antibióticos, puede producirse absorción de T_4 en el colon. La absorción no parece que varíe de forma significativa hasta los 70 años; el hipotiroidismo aumenta su absorción. Se absorbe mejor en ayunas que asociada a la comida. Tras ingerir levotiroxina los niveles séricos de T_4 alcanzan un pico a las 2-4 horas, con un incremento promedio del 10-15 % sobre la concentración basal, mientras que la elevación de T_3 es mucho más lenta debido al tiempo que se requiere para convertir la T_4 en T_3.

Reducen la absorción de T_4 determinados alimentos como las nueces y las fórmulas pediátricas que contienen soja o semilla de algodón. También reducen su absorción los procesos digestivos en los que se reduce la superficie de absorción (síndrome de intestino corto, esprue, etc.), la cirrosis hepática y la aclorhidria. Algunos pacientes con gastroyeyunostomía pueden presentar un aumento de la absorción de T_4, de causa poco clara. Entre los fármacos que interfieren su absorción se encuentran el carbón activado, el hidróxido de aluminio, la colestiramina y el colestipol, el sulfato y el gluconato ferroso, el propranolol y el sucralfato (su administración debe separarse al menos 4 horas de la de T_4 para evitar esta interacción). El fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipotiroidismo primario del adulto. La dosis inicial de levotiroxina debe ser pequeña, pues en el paciente

hipotiroideo hay un estado de hipersensibilidad: 25-50 μg/día de T_4. Existe el peligro de provocar insuficiencia cardíaca o coronaria especialmente en los pacientes de edad avanzada, o con hipotiroidismo de muy larga duración o con cardiopatía previa, por lo que en estos casos se emplean las dosis más bajas y debe vigilarse la respuesta cardíaca y la de la T_4 libre y TSH en sangre al tratamiento. Si aparece ángor se debe considerar cirugía coronaria revascularizante, aunque el enfermo no esté todavía eutiroideo. En personas jóvenes o en las que el hipotiroidismo se ha desarrollado rápidamente se puede empezar con 100 μg/día. El paciente suele notar una mejoría del estado general en 2 semanas, con disminución de peso, pero la recuperación de la anemia, voz ronca y cambios de piel y pelo puede retrasarse meses. La dosis se incrementará en 25 μg cada 3-6 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que será la más baja con que se obtengan cifras normales de T_4 libre y TSH (0,25-5 mU/l). Las necesidades pueden variar dependiendo de si existe secreción tiroidea residual o no. La determinación de la TSH por métodos más sensibles ha provocado una disminución de la dosis de mantenimiento de T_4 en los últimos años, que en la actualidad se sitúa entre 100 y 150 μg/día en varones y entre 75 y 100 μg/día en mujeres (media de 1,6 μg de T_4/kg de peso/día). Se debe evitar el hipertiroidismo subclínico (T_4 libre con cifras altas dentro del intervalo normal, con TSH indetectable), por sus desfavorables efectos sobre el sistema cardiovascular y el hueso. Una vez que se alcanza la dosis adecuada, es suficiente monitorizar una vez al año los niveles de T_4 y TSH.

b) Hipotiroidismo primario subclínico. Se trata de pacientes asintomáticos con niveles de T_4 libre en intervalos bajos de la normalidad y TSH elevada. Si la TSH es inferior a 10 mU/l, no es necesario tratarlo, vigilando periódicamente la evolución de los parámetros hormonales. Si la TSH es superior a 10 mU/l, se puede administrar T_4 a dosis crecientes hasta normalizar la TSH, ya que el enfermo puede notar mejoría del estado general o de quejas aparentemente inespecíficas, pero debidas al hipotiroidismo. Asimismo pueden mejorar determinados parámetros biológicos (colesterol en sangre, contractilidad miocárdica, etc.).

c) Hipotiroidismo en el anciano. Los ancianos generalmente tienen una menor producción diaria de T_4 que los jóvenes, por lo que la dosis de mantenimiento puede ser algo más baja.

d) Hipotiroidismo neonatal. Los recién nacidos hipotiroideos requieren dosis de L-tiroxina proporcionalmente mucho más altas que los adultos: dosis inicial de 10-15 μg/kg de peso durante los 6 primeros meses, que se baja posteriormente de acuerdo con las cifras de T_4 libre y TSH.

e) Hipotiroidismo en el embarazo. El embarazo aumenta las necesidades de T_4 por varias razones: paso de T_4 en pequeñas cantidades al feto a través de la placenta, aumento de las proteínas plasmáticas transportadoras, y actividad 5-desyodasa de la placenta, de ahí que a medida que se eleve la TSH se debe aumentar la dosis de T_4. La dosis suele elevarse el 25-50 % por encima de la previa al embarazo.

f) Hipotiroidismo de origen hipotalámico o hipofisario. Las necesidades de T_4 suelen ser iguales a las del hipotiroidismo primario, pero antes de administrarla se debe excluir la existencia de un hipocortisolismo, ya que en este caso su administración puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda. En el seguimiento de estos enfermos no sirve la determinación de TSH. Se procurará mantener los niveles de T_4 libre algo por encima de la media de la normalidad.

g) Hipotiroidismo transitorio. Aunque la mayor parte de los pacientes hipotiroideos necesitan T_4 durante toda su vida, debe tenerse en cuenta que determinados tipos de hipotiroidismo pueden corregirse espontáneamente, por lo que es innecesaria su administración (tiroiditis posparto, tiroiditis subaguda, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo posquirúrgico).

h) Coma mixedematoso. El tratamiento del coma mixedematoso se dirige no sólo a restablecer una función tiroidea normal, sino también a corregir las anomalías ventilatorias, cardiovasculares, termorreguladoras, hidroelectrolíticas e infecciosa que generalmente lo acompañan, lo que exige su ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Se aconseja la administración de 10 μg de T_3 cada 4 horas por vía IV hasta que el paciente pueda ser tratado por vía oral, ya que la T_3 atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la T_4 y ésta ha de convertirse en T_3 para hacer sus efectos, por lo que la respuesta a la T_4 por vía IV es más lenta. Si no se dispone de T_3, se puede usar T_4 por vía IV a dosis altas (300-500 μg) en bolo único, seguido de 50-100 μg/día por vía IV hasta que el enfermo pueda ingerir por boca.

i) Bocio simple. La administración de 100-150 μg/día de T_4 reduce el tamaño del bocio en un número significativo de pacientes (depende de la duración del bocio y de la duración del tratamiento), aunque al suspender la T_4 el bocio suele volver a aumentar de tamaño. Se suele utilizar en pacientes jóvenes en los que se ha excluido previamente que tengan la TSH suprimida. En cualquier caso debe garantizarse que el paciente ingiere cantidades adecuadas de yodo.

j) Nódulo tiroideo solitario. La T_4 puede disminuir el tamaño del nódulo, pero no se aconseja su uso sin hacer previamente una punción-aspiración del nódulo, ya que es necesario descartar la existencia de un carcinoma tiroideo.

k) Bocio multinodular. La administración de T_4 es de eficacia dudosa y se corre el riesgo de provocar una tirotoxicosis, ya que algunos de los nódulos pueden producir hormonas tiroideas de forma autónoma.

l) Prevención de recurrencia del bocio tras tiroidectomía parcial por bocio. La administración de T_4 puede prevenir la recurrencia del bocio, pero hay casos resistentes.

m) Tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado de origen folicular. En estos pacientes se debe practicar una tiroidectomía total seguida de administración de yodo radiactivo a dosis ablativas, para destruir los restos de tejido tiroideo que puedan existir. Además se debe administrar T_4 a la menor dosis capaz de colocar los niveles de TSH por debajo de 0,05-0,1 mU/l, de manera que el enfermo generalmente puede tener síntomas ligeros de hipertiroidismo. La dosis media se sitúa en torno a 2,7 μg/kg/día.

n) Síndrome eutiroideo del enfermo. Estos pacientes, aunque presentan niveles bajos de T_3 por inhibición de la conversión periférica de T_4 a T_3, no mejoran al darles T_3 (de hecho pueden empeorar). La utilización de T_3 en cirugía cardíaca o en donantes de órganos en muerte cerebral tampoco parece justificada.

7. Reacciones adversas

Son las propias de las manifestaciones de hipertiroidismo: sensación de calor, hiperactividad cardíaca, temblor, sudoración, intranquilidad, nerviosismo, debilidad muscular, insomnio y pérdida de peso.

II. FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

1. Características químicas

Si bien varias estructuras químicas han mostrado tener actividad antitiroidea, la que resultó más utilizable en la práctica clínica fue la tiourea, de la que derivan los compuestos **propiltiouracilo, tiamazol** o **metimazol** y **carbimazol** que en el organismo se convierte en tiamazol (fig. 53-4); todos ellos conforman el grupo de las tionamidas.

2. Mecanismos de acción

La acción principal se realiza en el tiroides, donde estos compuestos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida. Para ello inhiben la incorporación de la forma oxidada del yodo en los residuos tirosilo de la molécula de tiroglobulina. Los fármacos interactúan con las peroxidasas del tiroides cuando el grupo hem de la enzima se encuentra en su forma oxidada, e incluso ellos mismos sirven de sustrato para la enzima, habiéndose producido formas yodadas de fármacos en el tiroides. De forma complementaria, estos compuestos interfieren también en la reacción de acoplamiento entre residuos de yodotirosilo, impidiendo así la formación de yodotironilos; para algunos autores, la inhibición de la reacción de acoplamiento es más sensible a la acción de las tioureas que la reacción de yodación. Lógicamente, existe un período de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos, ya que previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada. Este período de latencia puede ser prolongado si previamente se ha administrado abundante yodo o si el bocio es muy grande. Una vez agotada, la respuesta al fármaco depende ya sólo de su velocidad de absorción y acumulación en el tiroides.

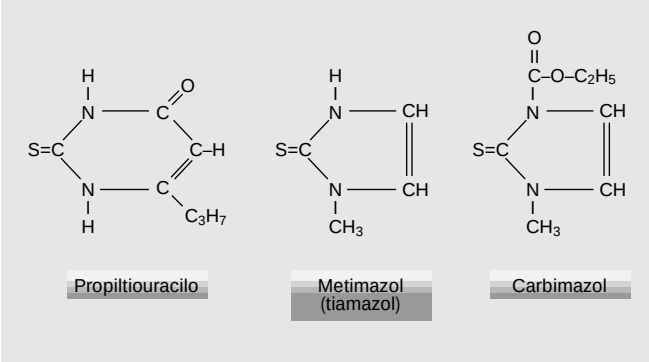


Fig. 53-4. Estructuras de fármacos antitiroideos.

Actúan también a nivel periférico. El propiltiouracilo, pero no el tiamazol, inhibe la monodesyodación de la T_4, catalizada por la 5'-desyodasa de tipo I, lo que causa un descenso más rápido de la T_3 sérica. Asimismo, a concentraciones mayores que las requeridas para inhibir la síntesis de tiroxina parece que pueden interferir en la respuesta autoinmunitaria de la enfermedad de Basedow; reducen la infiltración linfocítica en el tiroides e inhiben *in vitro* la respuesta mitogénica y la producción de anticuerpos antitiroideos en cultivos de linfocitos periféricos. De hecho, en el curso del tratamiento descienden los títulos de la inmunoglobulina estimuladora del tiroides que actúa sobre los receptores de la TSH. También modifican la expresión de los antígenos HLA-DR de los tirocitos.

3. Características farmacocinéticas

Tanto el propiltiouracilo como el tiamazol se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que varía entre el 60 y el 80 %; los $t_{máx}$ para ambos compuestos son de 1-2 horas. Se concentran en la glándula tiroides, por lo que la duración de la acción no guarda relación con el curso de los niveles plasmáticos. Aunque la semivida del propiltiouracilo es de 75 min y la del tiamazol es de 4-6 horas, 100 mg de propiltiouracilo llegan a inhibir el 60 % de la síntesis durante 7 horas, mientras que 10 mg de tiamazol inhiben el 90 % de la síntesis durante más de 24 horas. En consecuencia, el primero se administra 3 veces al día, mientras que basta una sola dosis diaria para el segundo, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. En parte se metabolizan en el hígado y en parte se eliminan por riñón en forma activa; por eso, las semividas aumentan en caso de insuficiencia hepática o renal.

Aunque ambos productos atraviesan la barrera placentaria, con el consiguiente riesgo sobre la función tiroidea del feto, el paso del propiltiouracilo es la cuarta parte del tiamazol; esto se debe a que se halla más ligado a proteínas y está más ionizado a pH 7,4. Puesto que, además, el propiltiouracilo es unas 10 veces menos potente que el tiamazol, resulta más recomendable su uso en la embarazada. Los mismos conceptos son aplicables al paso de la leche materna, por lo que el propiltiouracilo puede administrarse a las madres que dan de mamar sin que se haya apreciado afectación en el lactante.

4. Reacciones adversas

La reacción más frecuente es la leucopenia, benigna y pasajera, que aparece en el 12 % de los adultos y el 25 % de los niños y que no requiere suspender la medicación, ni es el pródromo de una agranulocitosis. Pueden aparecer erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, artralgias, que exigen cambiar de preparado aunque existe sensibilidad cruzada hasta en el 50 % de los casos. La agranulocitosis se produce tanto con el propiltiouracilo como con el tiamazol; suele aparecer en los primeros 3 meses de administración, de forma repentina, y se trata de una reacción autoinmunológica con anticuerpos antigranulocitos; es preciso interrumpir la medicación y no dar otro preparado porque existe sensibilidad cruzada. Quizá la agranulocitosis sea más frecuente con dosis altas de tiamazol que con dosis bajas de dicho producto o con dosis convencionales de propiltiouracilo; se ha calculado en Cataluña un riesgo de aparición de agranulocitosis por tiamazol de 99 casos por millón de prescripciones. En el seguimiento de los enfermos, no es necesario hacer recuentos leucocitarios, aunque se les debe advertir que avisen a su médico si presentan una infección (p. ej., faringitis) o fiebre.

Reacciones mucho más esporádicas son: hepatitis tóxica de carácter también inmunológico, vasculitis y síndromes de tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico y pérdida del gusto (con tiamazol), hipoprotrombinemia (con propiltiouracilo).

La sobredosificación produce, lógicamente, hipotiroidismo y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (bocio causado por tionamidas).

5. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo debido a la enfermedad de Basedow, particularmente en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas, y en el hipertiroidismo debido al bocio nodular tóxico, como medio de controlar la actividad tiroidea en espera de la intervención quirúrgica o del tratamiento con yodo radiactivo. En cambio, no están indicados en el hipertiroidismo de la tiroiditis subaguda o linfocítica, porque se debe a la liberación y no a la hiperproducción de hormonas tiroideas. En cualquier caso, la terapéutica tiene otras alternativas válidas, como el yodo radiactivo o la exéresis quirúrgica, a las que se puede recurrir desde el principio o cuando fallen los antitiroideos.

En principio, cualquier fármaco es útil; el propiltiouracilo, que no está comercializado en España, tiene la ventaja de que inhibe la transformación de T_4 en T_3 en los tejidos, y el inconveniente de que hay que administrarlo 3 veces al día. La dosis de propiltiouracilo se inicia con 75-100 mg cada 8 horas, aunque se puede llegar a los 1.000-1.200 mg/día. Las dosis de tiamazol y carbimazol son de 30 mg/día en una o dos dosis.

En la enfermedad de Basedow, la mejoría tarda varios días en aparecer, a veces varias semanas; en general se recomienda mantener la medicación durante 1 año como mínimo. Para mantener las hormonas tiroideas en cifras normales existen dos pautas: mantener dosis altas de antitiroideos y añadir T_4, o disminuir las dosis de antitiroideos hasta alcanzar la dosis mínima que consigue cifras normales. Este método es más engorroso. Se ha sugerido que la asociación de T_4 con antitiroideos disminuye la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y la frecuencia de recidivas, al disminuir la presentación de antígenos a los linfocitos, aunque éste es un tema controvertido. La determinación de T_4 libre sirve para realizar los correspondientes ajustes en el tratamiento. En cambio, no es útil medir TSH en los tres primeros meses del tratamiento, ya que la hipófisis tarda en recuperarse del exceso de T_3 a que ha estado sometida. Al suspender la medicación, alrededor del 50 % de los pacientes mantienen un funcionamiento normal del tiroides durante largos períodos de tiempo; en el resto, la enfermedad recidiva en el primer año posterior al tratamiento, lo que implica la necesidad de recurrir a una terapia ablativa del tiroides (yodo radiactivo o cirugía), una vez que se hayan normalizado las cifras de T_4 libre. La recidiva ocurre más frecuentemente a los 3-6 meses de suspendido el tratamiento.

En la *crisis* o *tormenta tiroidea* se debe atender al complejo cuadro sintomático pluriorgánico (fiebre, depleción hidroelectrolítica y factor desencadenante). En cuanto a la utilización de tionamidas, se recomienda el propiltiouracilo, a la dosis inicial de 300-400 mg, seguidos de 200 mg cada 4 horas. La coadministración de yodo (v. más adelante) se iniciará 1-2 horas después de administrado el antitiroideo. Se administrará, además, propranolol por vía oral, 20-40 mg/6 horas, o por vía IV 2-5 mg cada 6-8 horas, junto con 50 mg de cortisol IV cada 6-8 horas.

En la mujer embarazada se emplea propiltiouracilo, a la dosis de 100-150 mg cada 8 horas, que se va reduciendo según la evolución hasta 50-75 mg cada 8 horas. Se debe evitar el hipotiroidismo, por los posibles efectos indeseables sobre el feto. No se aconseja el carbimazol porque puede producir aplasia cutánea en el feto.

Se ha sugerido que el propiltiouracilo (300 mg/día) reduce la mortalidad en la *hepatopatía etílica.* Se precisan más datos antes de recomendar su uso.

III. YODO

1. Yoduros

1.1. Acciones y mecanismo de acción

El yoduro se comporta como un agente que inhibe de manera inmediata la actividad del tiroides. Reduce la vascularidad y endurece la consistencia de la glándula, disminuye el tamaño de las células y frena la respuesta a la TSH. A nivel intracelular, el yodo interfiere en varios procesos: la captación activa de su propio ion, la formación de yodotirosina y yodotironina (efecto de Wolff-Chaikoff) y los mecanismos de endocitosis de coloide y liberación de hormonas. Este último mecanismo es el responsable de su acción inmediata, inhibiendo la respuesta a estímulos liberadores como a la TSH y al AMPc. Sin embargo, la acción del yoduro no es permanente, sino que aparecen otros fenómenos de escape que restan eficacia al producto y obligan a tomar otras medidas; incluso, la situación posterior se caracteriza por el incremento de la actividad tiroidea.

1.2. Reacciones adversas

Las reacciones agudas por hipersensibilidad pueden aparecer de forma inmediata o varias horas después de administrado el yoduro. Pueden producirse angioedema, edema de glotis, hemorragias cutáneas, enfermedad del suero, púrpura trombocitopénica y periarteritis nudosa. La intoxicación crónica o yodismo guarda relación con la dosis. Aparecen alteraciones del gusto, quemazón de la mucosa oral, aumento de salivación, coriza, estornudos, irritación de los ojos con inflamación de párpados, cefalea, hiperactividad de glándulas en la mucosa traqueobronquial, inflamación de glándulas salivales, lesiones variadas en la piel e irritación gástrica. Los síntomas desaparecen al suspender el tratamiento.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

Los yoduros se emplean como preparación de la intervención quirúrgica y para frenar la crisis hipertiroidea junto con el propranolol y los fármacos antitiroideos. Conviene administrar el yodo después de iniciar la terapéutica con el antitiroideo, para no restar eficacia a la acción de este fármaco. Se administra en forma de **solución de Lugol,** que contiene el 5 % de yodo y el 10 % de yoduro potásico; el yodo es reducido a yoduro en el intestino; esta solución contiene 8 mg de yoduro por gota. Existen también la solución saturada de **yoduro potásico,** que contiene 50 mg de yoduro por gota, y una solución de **yoduro sódico** para vía IV (1-2 g en 10 ml). La dosis más recomendable es de 50-150 mg/día en gotas de solución de Lugol, por vía oral, aunque suelen administrarse hasta 500 mg/día. No se debe administrar el yodo durante más de 1 o 2 semanas para evitar fenómenos de escape y de reactivación tiroidea.

2. Yodo radiactivo

Se emplea el ^{131}I, que tiene una semivida de 8 días. Se administra por vía oral y se concentra en el tiroides, donde emite sus radiaciones X y partículas β desde el coloide al que se ha incorporado. De este modo lesiona las células tiroideas de forma prácticamente exclusiva.

Se utiliza principalmente en el tratamiento del hipertiroidismo, en dosis relacionada con el grado de captación, el tamaño y el peso de la glándula; a pesar de ello, el resultado final es variable pudiendo resultar la dosis escasa o excesiva. La dosis más recomendada varía entre 80 y 150 μCi por gramo de peso calculado del tiroides, pero a veces suele ser necesaria una dosis mayor, sobre todo en ciertos casos de bocios multinodulares o de adenomas tóxicos. En tanto no se consigue la acción antitiroidea, se debe controlar al enfermo con propranolol y/o fármacos antitiroideos.

El hipotiroidismo resultante de una dosis excesiva puede aparecer a las pocas semanas o varios meses después del tratamiento, por lo que se debe mantener la vigilancia durante un tiempo suficientemente prolongado; ésta es la principal desventaja del tratamiento, ya que su frecuencia es relativamente alta a pesar de los cálculos previos realizados y tanto más alta cuantos más años transcurren desde la administración; por eso no se indica el yodo radiactivo en el hipertiroidismo infantil. En la mujer embarazada está contraindicado porque su acumulación en el tiroides fetal provocará hipotiroidismo irreversible en el feto.

No se ha demostrado que el yodo radiactivo aumente la incidencia de leucemias o de otros cánceres; de hecho, el riesgo de cáncer de tiroides es menor que en pacientes tratados con antitiroideos.

IV. OTROS FÁRMACOS

1. Bloqueantes β-adrenérgicos

Antagonizan con intensidad variable algunas de las manifestaciones de la tirotoxicosis en las que interviene la hiperactividad simpática, por lo que producen una mejoría de determinados síntomas. Reducen el temblor, la ansiedad, la retracción palpebral, la debilidad muscular, las palpitaciones, la frecuencia cardíaca, la sudoración excesiva y la excreción de calcio; sin embargo, no modifican los trastornos cardíacos independientes de la actividad adrenérgica (p. ej., la contractilidad miocárdica), el metabolismo basal, la secreción del tiroides o el bocio. Tienen la ventaja de que su acción es rápida, aunque se trata de una medicación estrictamente sintomática y parcial. El propranolol y otros bloqueantes interfieren en el paso de T_4 a T_3, pero su utilidad clínica en el hipertiroi-

dismo es independiente de este efecto. Se emplean en las fases iniciales del tratamiento en todos los enfermos, hasta que las tioureas hagan su efecto. Se utilizan solos, sin tioureas, en algunas situaciones de hipertiroidismo transitorio (tiroiditis subaguda, hipertiroidismo neonatal leve de los hijos de madres con enfermedad de Basedow). Se utiliza sobre todo el propranolol 40-80 mg cada 6-8 horas. También han demostrado su utilidad el nadolol (80 mg/día) o el atenolol (50-100 mg/día) en dosis única. En cuanto a sus complicaciones y contraindicaciones, véase capítulo 16.

2. Dexametasona

Sirve para producir un rápido alivio de la crisis tiroidea a la dosis de 2 mg cada 6 horas, inhibiendo la secreción glandular de la T_4 y su conversión en T_3. La administración conjunta de dexametasona, yoduros y propiltiouracilo a un enfermo con tirotoxicosis grave consigue una reducción muy rápida de la T_3 plasmática, normalizándola en 24-48 horas.

3. Derivados yodados

La amiodarona y los contrastes yodados utilizados en radiodiagnóstico (ácido iopanoico, ipodato sódico) también inhiben la conversión de T_4 en T_3. De hecho, el ipodato puede ser un buen coadyuvante en el tratamiento del hipertiroidismo cuando interesa reducir los niveles de T_3. Además, el yodo liberado al metabolizarse estos compuestos bloquea la liberación de hormonas del tiroides. La amiodarona, además, antagoniza los efectos de la T_3 a nivel nuclear.

4. Carbonato de litio

El litio inhibe la secreción de hormonas tiroideas, a dosis entre 600 y 900 mg/día, sin afectar la captación de yodo. Debe administrarse como coadyuvante en el tratamiento, vigilando que los niveles de litio se mantengan dentro del intervalo terapéutico (0,5-1,2 mEq/l), ya que cifras más altas producirán reacciones adversas (v. cap. 32).

5. Diltiazem

Se ha comprobado que este antagonista del Ca^{2+} (v. cap. 37) produce una mejoría clínica en los pacientes hipertiroideos, similar a la obtenida con los bloqueantes β-adrenérgicos. La dosis es 60 mg, 4 veces al día, por vía oral. Es posible que consigan inhibir parcialmente los efectos periféricos de las hormonas tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Los datos de tarjeta amarilla en Cataluña. *Bol Inform Inst Catal Farmacol* 1987; 10: 4-5.

Barbeira JM, García-Iñesta A, Arias A. Consumo de hormonas tiroideas como indicador de enfermedades tiroideas. *Inf Ter Seg Soc* 1983; 7: 232-241.

Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847-853.

Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. *Endocrinologist* 1995; 5: 222-228.

Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731-1738.

Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 281-288.

Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 492-502.

Nordin H, Galloe AM, Ladefoged SD, Badskjaer J. The effects of propranolol and verapamil on hyperthyroid heart symptoms and function, assessed by systolic time intervals. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 297-300.

Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. Thyroid hormone treatment: when and what? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2873-2883.

Oppenheimer JH, Schwartz HL, Strait KA. Thyroid hormone action 1994: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 1994: 130: 15-24.

Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 401-423.

Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 174-180.

Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996; 313: 539-544.

Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1994; 4: 391-399.

54

Insulina e hipoglucemiantes orales. Glucagón

J. Freijanes y *J. Flórez*

I. PLANTEAMIENTO GENERAL

Se denomina diabetes mellitus a un conjunto de síndromes caracterizados por la presencia de hiperglucemia crónica a la que en general se asocian, en grado variable, un conjunto de complicaciones vasculares y sistémicas. Son enfermedades frecuentes, de prevalencia creciente en todos los países, que conllevan alta morbilidad y mortalidad. En los países en que se ha estudiado, es la enfermedad que consume más recursos sanitarios.

Se presenta agrupada en varios síndromes. En el tipo 1, antiguamente denominada juvenil o dependiente de insulina (DM de tipo 1), se aprecia en el momento del diagnóstico la virtual desaparición de las células β del páncreas encargadas de producir insulina, debido a un proceso autoinmune (tipo 1 autoinmune) o, si éste no es apreciado, tipo 1 idiopático. Suele aparecer por lo general antes de los 30 años, pero puede manifestarse a cualquier edad. Biológicamente se caracteriza por insulinopenia, que determina el cuadro clínico y su tratamiento.

El grupo de síndromes de tipo 2 es mucho más frecuente y, en general, de aparición más tardía, suele asociarse a la obesidad y previamente fue denominada diabetes no dependiente de insulina (DM de tipo 2). En este grupo de síndromes, el páncreas segrega cantidades muy variables de insulina, de forma que su concentración plasmática puede ser normal o incluso superior a la normal, pero relativamente insuficiente para mantener niveles normales de glucemia. Esto indica que en el tipo 2 puede existir una resistencia a la acción de la insulina, es decir, una excesiva producción hepática de glucosa y una deficiente utilización periférica a pesar de la presencia de la insulina, por lo que se puede hablar de una deficiencia relativa en la secreción pancreática de la hormona.

La insulinorresistencia constituye el denominador común de un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por obesidad centrípeta con elevada relación cintura/cadera, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y, a menudo, hiperuricemia y alteración de la trombólisis. Este síndrome plurimetabólico (síndrome metabólico X) es un claro predisponente a la aterosclerosis precoz y a la cardiopatía isquémica.

El tercer grupo está constituido por la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas o asociada a síndromes congénitos, endocrinopatías, etc. Existe, además, una diabetes constitucional que suele ser reversible. La tolerancia anormal a la glucosa con valores glucémicos intermedios entre los normales y los diabéticos es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes y puede exigir también una intervención terapéutica.

Independientemente de los factores etiológicos responsables de la aparición de la diabetes, existe un desequilibrio entre las acciones contrapuestas de la insulina, por un lado, y del glucagón, catecolaminas y otros factores, por el otro.

La terapéutica de la diabetes se centra en dos objetivos íntimamente relacionados: *a)* mejorar la utilización de la glucosa y otros nutrientes en los tejidos (aminoácidos, glicerol, ácidos grasos y cuerpos cetónicos) y *b)* normalizar al máximo posible los niveles de glucemia sin perturbar de manera notable el estilo de vida del paciente. Como consecuencia, se previenen un buen número de graves complicaciones: retinopatía y aterosclerosis de diversas localizaciones, nefropatía y neuropatía.

Pero el tratamiento actual del enfermo diabético exige un abordaje múltiple, dirigido no sólo a ajustar en lo posible los niveles de glucemia de forma permanente, sino a prevenir y a tratar la constelación de alteraciones metabólicas antes señaladas, así como las complicaciones que tan frecuentemente surgen en el curso de la enfermedad. Este tratamiento se basa, lógicamente, en la dieta ajustada a las necesidades vitales de cada persona, en la insulina y en los diversos fármacos orales que, por uno u otro mecanismo, consiguen reducir los niveles de glucemia. Pero a ello hay que añadir las acciones terapéuticas dirigidas a reducir la enfermedad vascular con sus múltiples manifestaciones sistémicas, a tratar la obesidad, o a aliviar el dolor neuropático.

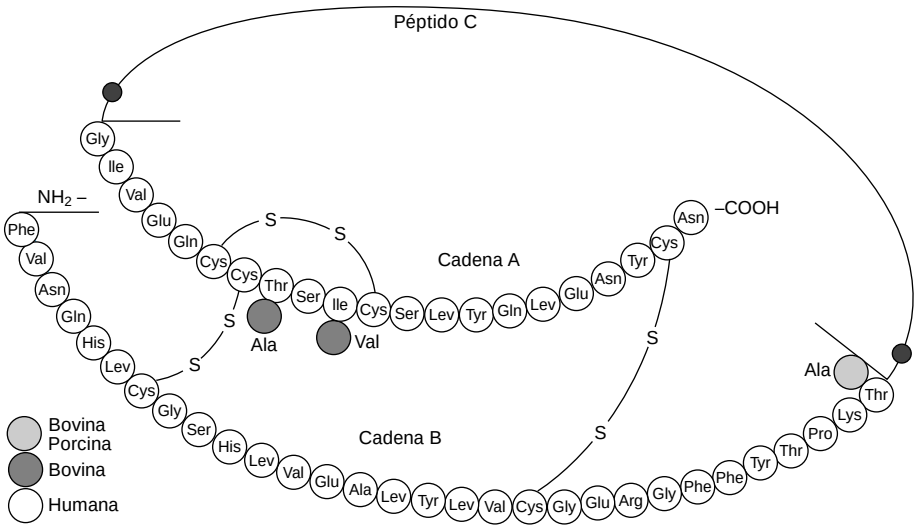


Fig. 54-1. Esquema de la insulina; el péptido C está representado por la línea continua a partir de los dos puntos negros.

II. INSULINA

1. Origen y características químicas

La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos (5,8 kD) sintetizado preferentemente por las células β del páncreas. Consta de dos cadenas, la A, con 21 aminoácidos, y la B, con 30, unidas entre sí por dos puentes disulfuro (fig. 54-1); la cadena A tiene además otro puente disulfuro entre sus aminoácidos 6 y 11. Aunque inicialmente se pensó que las dos cadenas se sintetizaban de manera separada y después se combinaban, ambas cadenas provienen de un precursor, la proinsulina, en el que las cadenas A y B están conectadas entre sí por dos pares de aminoácidos básicos y por ser otro péptido, el C, que une la terminación carboxi del péptido B con la terminación amino del A.

La proinsulina, a su vez, deriva de la preproinsulina, un péptido de 11,5 kD cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11. La proinsulina es procesada inicialmente en el aparato de Golgi y almacenada en gránulos, donde es hidrolizada en insulina y péptido C, siendo segregadas cantidades equimolares de ambos péptidos; también son segregadas pequeñas cantidades de proinsulina, cuyas acciones biológicas son mal conocidas; el péptido C parece metabólicamente inactivo. La insulina en los gránulos es almacenada en forma cristalina, de forma que están unidos dos átomos de cinc con seis moléculas de insulina.

Hasta hace pocos años, la insulina utilizada clínicamente procedía de la extracción de páncreas bovinos y porcinos. En la mayoría de los países, incluido España, sólo se usa ahora insulina humana obtenida por tecnología recombinante a partir de plásmidos ADN inyectados en *Escherichia coli.* Los genes de las cadenas A y B van unidos cada uno y de forma independiente a un gen de β-galactosidasa; los plásmidos son insertados en la *E. coli,* que produce las correspondientes proteínas que después son procesadas convenientemente hasta originar la denominada *insulina humana biosintética* que alcanza una pureza del 100 %, ya que no contiene proinsulina, péptido C ni otros péptidos.

2. Liberación de insulina y su regulación

La liberación de insulina en el páncreas está sometida a múltiples factores de regulación, químicos, nerviosos y hormonales, pero, como es lógico, son las modificaciones de los principales sustratos energéticos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos) los que inducen modificaciones inmediatas en la respuesta. El factor clave en el proceso de secreción de insulina es la existencia de unos canales específicos de K^+ que son activados por ATP (v. caps. 3, I, A, 3.2, y 39, IX, A, 1). Normalmente, a las concentraciones usuales de ATP, estos canales están abiertos y contribuyen de forma sustancial a mantener el potencial de membrana en reposo de las células β. Cuando el nivel de glucosa aumenta y penetra en la célula β a través del transportador GLUT2 y es metabolizada a glucosa-6-fosfato por la glucocinasa, cuyo gen es regulado por la insulina, aumentan posteriormente los metabolitos y, en consecuencia, el nivel intracelular de ATP; este aumento de ATP inhibe el canal de K^+ sensible a ATP (K_{ATP}) de la subfamilia Kir6.2 (v. cap. 3, I, A, 3.2) (fig. 54-2) y la salida de este ion, con lo que la célula β sufre una despolarización que activa los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, penetra Ca^{2+} y desencadena los clásicos procesos Ca^{2+}-dependientes que terminan por favorecer la liberación de los gránulos de insulina (activación de fosfolipasa A_2, formación de IP_3 y diacilglicerol, etc.). La glucosa en altas concentraciones sensibiliza a la célula de manera que facilita una mayor secreción de insulina provocada por otros estímulos.

Pero el aumento de Ca^{2+} puede producirse por la activación de otros sistemas de transducción mediados por diversos mediadores que participan en los mecanismos de regulación de la secreción de insulina. El glucagón y el péptido inhibidor gastrointestinal estimulan la adenililciclasa (proteína G_s), incrementan el AMPc y éste activa los canales de Ca^{2+}; en cambio, la somatostatina y la estimulación α_2-adrenérgica inhiben la adenililciclasa (proteína G_i) y reducen la secreción de insulina de forma que los antagonistas α_2 la aumentan mientras que los antagonistas β la disminuyen. La acetilcolina y la colecistocinina activan el canal de Ca^{2+} por mecanismos mediados por otras proteínas G. Final-

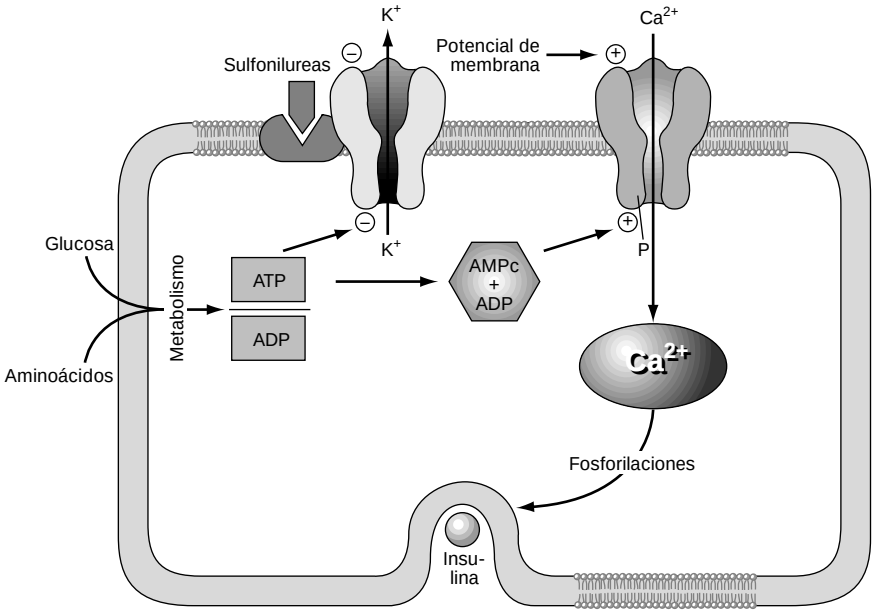


Fig. 54-2. Mecanismo de la secreción de la insulina en las células β del páncreas y de la acción de las sulfonilureas.

mente, es posible que los mismos canales de K^+ dependientes de ATP puedan ser abiertos por sistemas que requieren proteínas G, como quizá sea el caso de la somatostatina y la bombesina.

Cobran particular interés las relaciones, en parte de tipo paracrino, que existen entre las hormonas del páncreas: la insulina (células β), el glucagón (células α) y la somatostatina (células δ). El glucagón estimula la secreción de insulina y de somatostatina, mientras que la somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón. El flujo sanguíneo circula en el islote desde las células β hacia las α y δ; de este modo, la somatostatina ha de pasar por la circulación general para poder llegar a las células α y β; en cambio, la insulina puede desempeñar cierto papel paracrino y estimular la secreción de glucagón y polipéptido pancreático.

La secreción de insulina es continua, en forma de pulsos frecuentes, incluso durante el ayuno. Después de una comida se libera insulina en forma de un elevado pico secretorio (primera fase), seguido de una segunda fase secretora de menor amplitud y mayor duración. La primera fase falta a menudo en la diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa. Desde el páncreas, la insulina es vertida a la vena porta y al hígado, uno de sus principales órganos diana. Uno a dos tercios de la insulina captada por el hígado no aparece en la sangre suprahepática; en cambio, el péptido C, cosegregado en forma equimolecular con la insulina, no es degradado en el hígado. Un individuo normal no obeso segrega de 18 a 40 UI de insulina al día, la mitad de las cuales aproximadamente en los períodos postabsortivos.

La concentración de insulina en el plasma sufre considerables fluctuaciones a lo largo del día en intervalos cortos de tiempo, es decir, se convierte en un modelo de homeostasia aguda que asegura la disponibilidad de los sustratos energéticos para desarrollar los principales procesos anabólicos. Esto contrasta con la estabilidad observada en los factores de crecimiento de tipo insulina (IGF) descritos en el capítulo 51, los cuales, aunque derivados evolutivamente de un gen común con el de la insulina, son movilizados por sistemas de regulación muy diferentes.

3. Receptor insulínico y mecanismo de acción

La insulina se fija a receptores específicos de membrana situados en las células insulino-sensibles. Estos receptores pertenecen al grupo de los *receptores con actividad tirosín-cinasa* descritos en el capítulo 3 sobre los que actúan diversos factores de crecimiento, entre ellos el IGF. El receptor insulínico es una proteína que consta de dos subunidades proteicas, la α y la β, cuyos pesos moleculares son 135 y 90 kD, respectivamente; ambas subunidades derivan de una proteína común cuyo gen es codificado en el brazo corto del cromosoma 19. Ambas unidades están duplicadas y en proporciones iguales, unidas por puentes disulfuro. La insulina se fija selectivamente a la subunidad α; como consecuencia de esta fijación, la subunidad β se autofosforila. En preparaciones de receptores insulínicos aislados, la fosforilación ocurre exclusivamente en los residuos de tirosina, mientras que en células intactas se aprecia también en los aminoácidos serina y treonina.

El receptor insulínico, además de autofosforilarse, fosforila a otras proteínas citosólicas llamadas sustratos 1 y 2 del receptor insulínico (IRS1, IRS2) en sus residuos de tirosina (fig. 54-3); estos productos posteriormente se fijarán a dominios SH2 de otras proteínas (p. ej., GRB2) y éstas a la proteína Sos hasta conseguir la activación de Ras y la cascada de cinasas descritas en el capítulo 3 (III, 2.1).

La acción celular de la insulina es pleiotrópica, es decir, se manifiesta en forma de un conjunto de acciones celulares que involucran muy diversas funciones con una determinada secuencia temporal. En los primeros segundos tras la fijación de la insulina a su receptor se producen los fenómenos de autofosforilación y activación de la proteína tirosín-cinasa que forma parte constitutiva del receptor. En cuestión de minutos se aprecia la activación del transporte de hexosas (glucosa), la alteración de las actividades de un conjunto de enzimas intracelulares, la modificación en la regulación de genes, la internación del receptor insulínico y su regulación por disminución, y la fosforilación del receptor insulínico por parte de otras cinasas. Todos estos efectos no requieren la síntesis de nuevas proteínas. Finalmente, si se mantiene el contacto con la insulina, aparecen las acciones tardías: la inducción de la síntesis de ADN y ARN, proteínas y lípidos, la influencia sobre el crecimiento celular, la regulación por disminución del receptor insulínico.

La *activación del transporte* de hexosas provocada por la insulina en las células musculares y en los adipocitos (pero no en las neuronas), se debe a la redistribución intracelular de moléculas transportadoras. La fijación de la insulina a su receptor promueve la activación del transportador GLUT1 de la membrana plasmática y la movilización en forma de exocitosis de vesículas endosómicas cuyas membranas están carga-

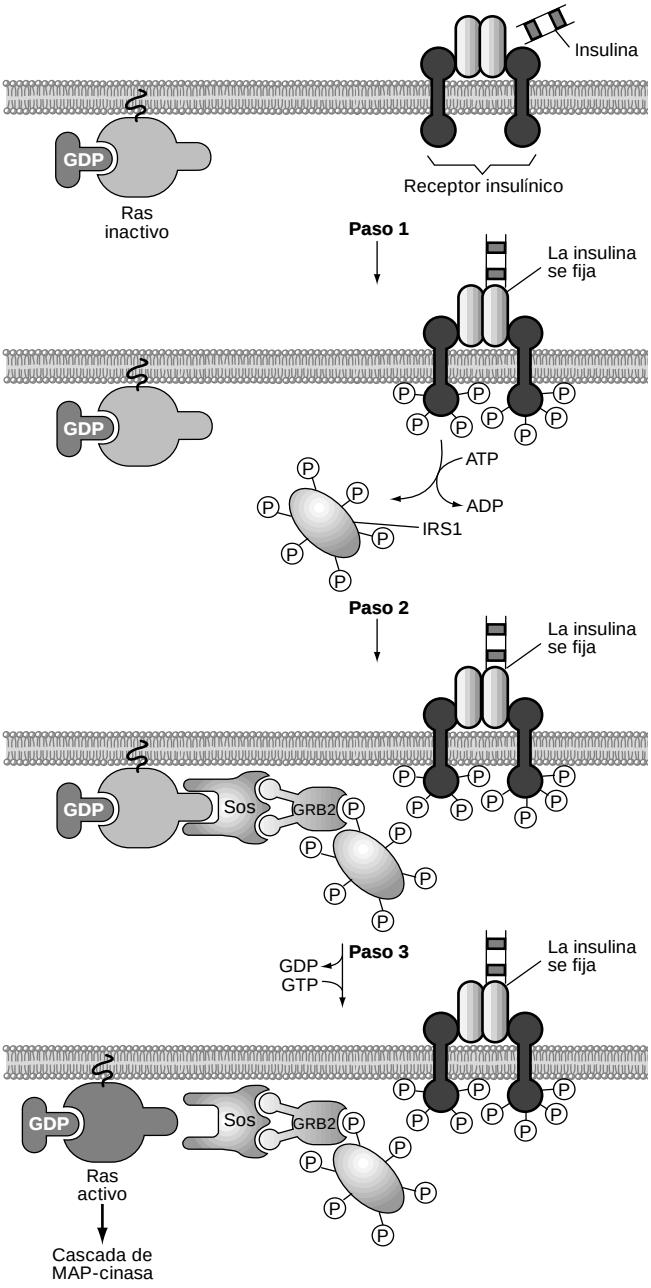


Fig. 54-3. Consecuencias de la activación del receptor insulínico. *Paso 1:* el receptor activado autofosforila su propio dominio citosólico y los sustratos del receptor insulínico (IRS). *Paso 2:* se fija IRS1 a GRB2 (utilizando dominios SH2) y a Sos, con lo que se consigue enlazar la señal de insulina con la activación de Ras. *Paso 3:* Sos promueve la disociación del GDP de Ras y la incorporación de GTP, con lo que Ras se disocia de Sos y desencadena la cascada de proteín-cinasas que se describen en la figura 3-19 B. (Según Lodish H, et al, 1995.)

das de moléculas de transportador GLUT4, de forma que quedan expuestas en la membrana plasmática donde además son activadas por la insulina. De este modo, hay un gran incremento de moléculas transportadoras de glucosa, así como de su actividad.

De lo dicho se desprende que el transporte de glucosa en el cerebro y otros órganos no es insulino-dependiente. Esto permite que, aun en presencia de bajas concentraciones de insulina, como las que existen en el ayuno, pueda asegurarse la captación cerebral de glucosa, el único carburante metabólico del cerebro en condiciones normales.

La *acción metabólica* es independiente de la anterior. Representa en gran parte la activación intracelular de procesos de desfosforilación y fosforilación enzimáticas que se deben a la activación de cinasas (fosforilantes) y fosfatasas (desfosforilantes) provocadas por la activación inicial de la proteína tirosín-cinasa (fig. 54-4).

La desfosforilación de la glucógeno-sintetasa y pirúvico-deshidrogenasa, provocada por las correspondientes fosfatasas, implica la activación de estas enzimas, con lo cual se favorecen de forma respectiva, la síntesis de glucógeno y la de acetil-CoA con la consiguiente síntesis de ácidos grasos, pero también causa fenómenos de fosforilación, como por ejemplo, en la subunidad β de su propio receptor, que antes ha sido comentada; en la proteín-cinasa dependiente de AMPc (proteín-cinasa A), cuya fosforilación origina una pérdida en la sensibilidad al AMPc y en la fosfodiesterasa inactivadora del AMPc, que es estimulada por la insulina en el retículo endoplásmico.

Pero la insulina, a la larga, tiene la capacidad de provocar la síntesis de ADN y ejercer funciones propias de un factor de crecimiento. Esto lo hace tras activación de su receptor específico o el de los factores de crecimiento de tipo insulina (IGF) indicados en el capítulo 24 (tabla 24-2) y en el capítulo 49 (fig. 49-5). Para ello es necesario que su acción se traduzca en una acción en el núcleo, lo cual se consigue a partir de la activación de la proteína Ras y de la sucesiva cascada de cinasas, hasta que la MAP-cinasa penetra en el núcleo, fosforila el TCF y éste se asocia a la SRF, tal y como se explica en el capítulo 3 (V y figs. 3-19 y 3-20).

4. Efectos fisiofarmacológicos

Aunque el efecto más visible de la insulina es la reducción de la glucemia, su influencia real es la de promover el almacenamiento de las fuentes energéticas (glucosa y lípidos) y su utilización en las correspondientes células especializadas. Es, pues, un factor anabólico de primera clase que actúa en algunos sistemas sinérgicamente con los IGF, como se explicó en el capítulo 49 (v. fig. 49-5).

4.1. En el hígado

Favorece la actividad de la glucógeno-sintetasa, estimulando la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa. Inhibe la conversión de ácidos grasos y aminoácidos en cetoácidos y la de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). A la larga, provoca la actividad de las enzimas piruvato-cinasa, fosfofructo-cinasa y glucocinasa, que son glucolíticas, mientras que inhibe las enzimas gluconeogénicas: piruvato-carboxilasa, fosfoenolpirúvico-carboxicinasa, fructosa-disfosfatasa y glucosa-6-fosfatasa. Su acción en el hígado es, pues, fundamentalmente opuesta a la que produce el AMPc; pero la insulina no modifica los niveles basales de AMPc, sino que suprime el aumento de AMPc producido por otras hormonas (glucagón y adrenalina) y, como se ha indicado anteriormente, reduce la sensibilidad de la proteín-cinasa AMPc-dependiente a la estimulación por AMPc (fig. 54-4).

4.2. En el músculo

Acelera el transporte de glucosa al interior de la célula por activación del sistema transportador, induce la glucógeno-sintetasa e inhibe la fosforilasa. Al mismo tiempo, estimula el transporte de algunos aminoácidos al interior

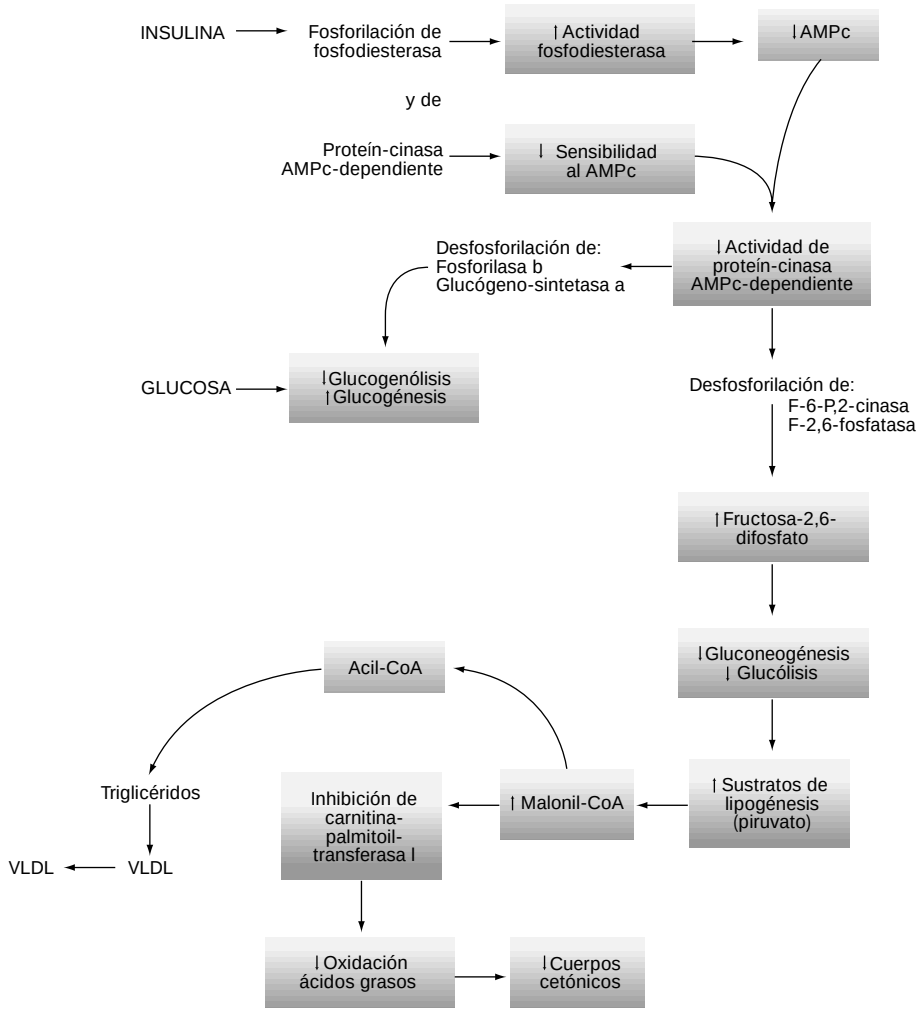


Fig. 54-4. Acción metabólica de la insulina por las modificaciones en el sistema de AMPc. (Adaptado de Unger RH y Foster DW, 1985.)

de la célula y promueve la actividad ribosómica para sintetizar proteínas.

4.3. En el tejido adiposo

Favorece el depósito de grasa en el tejido adiposo. Para ello, reduce la lipólisis intracelular mediante la inhibición de la lipasa intracelular; favorece el transporte de glucosa a las células para generar glicerofosfato, necesario para la esterificación de ácidos grasos y formación de triglicéridos, y activa la lipoproteín-lipasa del plasma que, al hidrolizar los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas, proporciona ácidos grasos para su ulterior esterificación dentro de las células. La disponibilidad de ácidos grasos está aumentada, además, por la estimulación de la conversión del piruvato en acetil-CoA.

4.4. Otros efectos

En el cerebro existen receptores insulínicos de características similares a las de los situados en órganos periféricos; se encuentran distribuidos de manera heterogénea y con predominio en el prosencéfalo y en el sistema límbico-hipotálamo. No participan en funciones de transporte de glucosa, pero es posible que actúen, por una parte, modulando ciertas funciones neuronales de crecimiento, diferenciación y actividad neuronal y, por la otra, regulando funciones relacionadas con la homeostasia nutricional y metabólica del individuo. La insulina, además, favorece el transporte de K^+ en las células; en el riñón favorece la reabsorción de Na^+ y en las gónadas favorece la esteroidogénesis (p. ej., la síntesis de testosterona en el ovario).

5. Tipos y formas de insulina

La insulina se caracteriza por actuar rápidamente y durante un espacio de tiempo corto. Su semivida de eliminación plasmática es de 2-5 min, aunque la acción biológica se prolonga mucho más tiempo. El jugo gástrico hidroliza la cadena polipeptídica de la insulina, por lo que

Tabla 54-1. Preparados de insulina disponibles en España

Nombre comercial	Origen	Espectro de acción (h)			Formulación	Presentación
		Inicio	Máximo	Final		
A. De acción rápida						
Actrapid	H	1/2	1-3	8	Soluble	Viales (40 UI/ml)
Actrapid Novolet	H	1/2	1-3	8	Soluble	Pluma precargada 1,5 ml (100 UI/ml)
Actrapid Penfill	H	1/2	1-3	8	Soluble	Cartuchos 1,5 ml (100 UI/ml)
Humaplus regular	H	1/2	1-4	8	Soluble	Pluma precargada 3 ml (100 UI/ml)
Humulina regular	H	1/2	1-4	8	Soluble	Viales (40 UI/ml) Cartuchos 1,5 ml (100 UI/ml)
B. De acción intermedia						
Humaplus NPH	H	1	2-8	18-20	Isofánica NPH	Pluma precargada 3 ml (100 UI/ml)
Humulina NPH	H	1	2-8	18-20	Isofánica NPH	Viales (40 UI/ml) Cartuchos 1,5 ml (100 UI/ml)
Insulatard NPH	H	1,5	4-12	24	Isofánica NPH	Viales (40 UI/ml)
Insulatard NPH Novolet	H	1,5	4-12	24	Isofánica NPH	Pluma precargada 3 ml (100 UI/ml)
Insulatard NPH Penfill	H	1,5	4-12	24	Isofánica NPH	Cartucho 3 ml (100 UI/ml)
Humulina lenta	H	2	4-9	24	Insulina Zn amorfa 30 % Insulina Zn cristalina 70 %	Viales (40 UI/ml)
Monotard	H	2 1/2	7-15	24	Insulina Zn amorfa 30 % Insulina Zn cristalina 70 %	Viales (40 UI/ml)
C. Mezclas de acciones rápida e intermedia						
Humaplus	H	1/2	2-8	Hasta		Pluma precargada 3 ml (100 UI/ml)
10:90				20	10 % soluble; 90 % NPH	
20:80					20 % soluble; 80 % NPH	
30:70					30 % soluble; 70 % NPH	
40:60					40 % soluble; 60 % NPH	
Humulina	H	1/2	2-8	Hasta		Viales (40 UI/ml)
10:90				20	10 % soluble; 90 % NPH	Cartuchos 1,5 ml (100 UI/ml)
20:80					20 % soluble; 80 % NPH	
30:70					30 % soluble; 70 % NPH	
40:60					40 % soluble; 60 % NPH	
50:50					50 % soluble; 50 % NPH	
Mixtard	H	1/2	2-8	24		Pluma precargada 3 ml (100 UI/ml)
10 Novolet					10 % soluble; 90 % NPH	
20 Novolet					20 % soluble; 80 % NPH	
30 Novolet					30 % soluble; 70 % NPH	
40 Novolet					40 % soluble; 60 % NPH	
50 Novolet					50 % soluble; 50 % NPH	
Mixtard 30/70	H	1/2	2-8	24	30 % soluble; 70 % NPH	Viales (40 UI/ml)
D. De acción prolongada						
Humulina ultralenta	H	3	6-20	28	Insulina Zn amorfa 10 % Insulina Zn cristalina 90 %	Viales (40 UI/ml)
Ultratard	H	4	8-24	28	Insulina Zn cristalina 100 %	Viales (40 UI/ml)
E. Análogos de insulina humana						
Humalog (Lys^{B-28}, Pro^{B-29})	H (modif.)	1/4	1	5	Soluble	Viales (40 UI/ml) Cartuchos 1,5 ml (100 UI/ml)

es necesario administrarla por vía parenteral. Se prepara en solución cristalina que puede ser inyectada por cualquier vía, incluida la IV. Para retrasar su absorción y prolongar su acción se han utilizado diversas técnicas: *a)* adicionar cantidades equimolares de protamina, lo que origina la insulina NPH; *b)* obtener cristales de insulina y cinc de diverso tamaño, dependiendo la velocidad de absorción del tamaño de los cristales: insulinas ultralente, y *c)* combinar fracciones diversas de insulina regular y retardada, con el fin de que el comienzo sea rápido y la du-

ración prolongada: insulinas bifásicas. Todas estas modificaciones originan preparados en suspensión que no se pueden administrar por vía IV.

En la tabla 54-1 se indican los preparados de insulina disponibles en España de acuerdo con la rapidez de su acción; en general, los de acción más rápida tienen una acción más corta. Existe un nuevo preparado (insulina lispro) en el que los aminoácidos 28 (prolina) y 29 (lisina) de la cadena B se han invertido; por ello, la insulina inyectada se mantiene en forma de monómero, con lo que la absorción es más rápida que la de la insulina regular que se encuentra en forma de hexámeros, pero también su efecto hipoglucemiante dura menos (unas 3 horas en lugar de 6). Los valores que se suelen indicar sobre período de latencia, efecto máximo y duración total de la acción hipoglucemiante son sólo aproximativos porque pueden variar según la intensidad de la hiperglucemia, la contribución de los mecanismos de regulación —variable de un paciente diabético a otro— y el título de anticuerpos de insulina, ya que éstos tienden a prolongar la semivida de la insulina. Así pues, es preciso ajustar la dosis a cada paciente en los distintos momentos de su evolución. La administración IV de insulina a la dosis de 0,1 UI/kg es suficiente para provocar hipoglucemia en la mayoría de las ocasiones. Por vía SC esta dosis sería muy variable; en general oscila entre 0,2 y 1 UI/kg/día. Aunque la administración SC de insulina humana proporciona niveles máximos de insulina superiores a los de la porcina, las diferencias en términos de glucemia no son significativas.

Además del preparado y de sus combinaciones, la farmacocinética está influida ampliamente por numerosos factores: el pH, la concentración, el sitio y la profundidad de la inyección, el ejercicio realizado, la degradación en el sitio de la inyección, la temperatura y la aparición de anticuerpos a la insulina. La absorción es más rápida en las siguientes circunstancias: pH neutro de la preparación, baja concentración, en el abdomen más que en el brazo y en éste más que en el muslo, y cuanto más profunda sea la inyección.

Finalmente, pueden existir cambios en el número y las propiedades de los receptores insulínicos, así como en los procesos bioquímicos intracelulares tributarios de la activación del receptor, que modificarán la intensidad y el curso temporal de la respuesta a la insulina. La acidosis, el exceso de glucocorticoides, ciertos tipos de obesidad y la comida muy grasa pueden reducir el número o la capacidad de fijación de los receptores insulínicos.

6. Reacciones adversas

La principal y más frecuente es la hipoglucemia debida a un exceso, tanto absoluto como relativo, de la insulina administrada. Se entiende por exceso relativo el debido a un cambio en los hábitos del paciente que desequilibra la relación dosis de insulina/glucemia, previamente establecida; por ejemplo, exceso de ejercicio, retraso en la comida o reducción calórica. Para evitar la hipoglucemia, es preciso educar al diabético sobre las necesidades y acciones de la insulina, y alertarlo sobre los síntomas característicos. Con los preparados de acción rápida y corta predominan los síntomas de hiperactividad vegetativa, tanto simpática como parasimpática (sudor, temblor, taquicardia, palpitaciones, náuseas y sensación de hambre), que puede llegar a convulsiones y coma, mientras que con los de acción mantenida predominan los síntomas de afectación del SNC: confusión mental, comportamientos extraños y coma (tabla 54-2). Su tratamiento exige la administración inmediata de glucosa, utilizando la vía más apropiada a la situación y la gravedad del cuadro: oral en caso de mantenimiento de la conciencia, IV (20-50 ml de solución hipertónica de glucosa) en caso de pérdida de conciencia. El glucagón, 1 mg por vía IM, puede ser suficiente para recuperar la conciencia en unos 15 min.

Tabla 54-2. Signos y síntomas de hipoglucemia

Adrenérgicos		Neuroglucopénicos
Palpitaciones Sudoración Ansiedad Hambre Temblor	Se presentan episódicamente y duran de minutos a horas	Cefalea Falta de concentración Fatiga Confusión mental Conducta extraña Alucinaciones Amnesia Convulsiones Coma Signos de focalidad Afasia Hemiplejía Trastornos de facultades intelectuales

Los preparados de insulina poseen capacidad antigénica que dan origen a dos tipos de reacciones: *alérgicas,* muy infrecuentes debidas antiguamente a contaminantes del preparado (glucagón, proinsulina, somatostatina y productos de degradación de la insulina), y de *resistencia,* por aparición de anticuerpos antiinsulina que pueden ser generados incluso por la insulina humana.

Pueden aparecer reacciones *lipodistróficas* en forma de atrofia o hipertrofia en el tejido celular subcutáneo de los sitios de inyección, pero ya no son corrientes con las modernas insulinas. No es infrecuente que al comienzo del tratamiento aparezca el *edema insulínico,* cuya causa no se ha establecido; es pasajero y carece de significación clínica.

La insulina provoca vasodilatación. Se ha invocado la acción lipógena de la insulina en el desarrollo de la aterogénesis, basándose en modelos animales, pero aún no se ha esclarecido si la mayor prevalencia de aterosclerosis en pacientes con DM de tipo 2 se debe en parte a la

hiperinsulinemia que suele estar presente en fases prolongadas de su evolución.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Indicaciones

Es obligada la administración de insulina como tratamiento continuado de la DM de tipo 1, la cetoacidosis diabética, el coma hiperosmolar no cetósico en pacientes con DM de tipo 2, la lactacidosis diabética y la diabetes gestacional. Se ha de emplear también la insulina en situaciones especiales de enfermos con DM de tipo 2, como episodios quirúrgicos, infecciones, pancreatitis y otras descompensaciones agudas. También se aplicará en pacientes con DM de tipo 2 sin obesidad cuando la dieta y los hipoglucemiantes orales adecuadamente administrados no basten para obtener un control metabólico correcto. Se ha apreciado que muchos de los pacientes con fallo «secundario» a las sulfonilureas son, en realidad, pacientes con DM de tipo 1 de lento desarrollo (diabetes autoinmune latente en el adulto, LADA).

7.2. Modo de administración

El objetivo ha de ser conseguir un buen control de la diabetes, basándose en los siguientes criterios: *a)* energía, bienestar, fuerza y peso normales; *b)* ausencia de hipoglucemia; *c)* no debe existir glucosuria o ésta debe ser mínima después de las comidas; *d)* los niveles de glucemia en ayunas y después de las comidas han de ser los apropiados: 4-6 mmol/l en ayunas, 8-12 mmol/l 1-2 horas después de las comidas, 6-8 mmol/l 3-4 horas después de las comidas[a], y *e)* los niveles de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) deben estar en el intervalo normal.

Antes de iniciar todo tratamiento, el médico debe explicar a su paciente las razones de utilización, establecer los objetivos, advertir de los efectos secundarios, muy particularmente la hipoglucemia, e insistir en la necesidad de ajustar la dosis de forma periódica.

La dosis total diaria debe ser fraccionada convenientemente en función del tipo de insulina, de la propia dosis, del tipo y la cantidad de alimentos en cada comida y de los datos de control obtenidos previamente. En general, requiere frecuentes controles del efecto obtenido porque las oscilaciones de las excursiones glucémicas son muy variables en las personas DM de tipo 1; una determinación esporádica de glucemia o glucosuria no basta para establecer si la pauta terapéutica empleada es la adecuada ni si es necesario introducir cambios en el tipo, la frecuencia o la cantidad de insulina. El parámetro estándar de control es el nivel (%) de Hb_{A1c}.

[a] $\text{mg/dl} = \frac{\text{mmol/l}}{5{,}56} \times 100$

El uso crónico de insulina ha de individualizarse. Puede iniciarse con 0,1 UI/kg/día en niños en las primeras semanas y más adelante, seguir con 0,2-0,3 UI/kg/día. En general, los adultos requieren 0,2-1 UI/kg/día, con reajustes frecuentes. Los requerimientos diarios suelen ser más estables en adultos, especialmente con DM de tipo 2, y en la diabetes gestacional.

En la cetoacidosis diabética, la insulina debe administrarse inicialmente a altas dosis; con 2-10 UI por hora por vía IV se consiguen buenos descensos de glucosa e hipopotasemia. En general resulta adecuada la dosis inicial de 0,1 UI/kg, seguida de una similar cada hora, controlándose el efecto con frecuencia y ajustando las cantidades sucesivas. La insulina está diluida en solución salina o glucosalina, pues es indispensable reponer abundantemente los fluidos y electrólitos. Pasado el episodio agudo se administra la insulina por vía SC. Esta pauta sirve para tratar el coma hiperosmolar no cetósico y la cetoacidosis.

7.3. Nuevas formas de administración de insulina

Existe el intento permanente de conseguir que el control de la glucemia sea constante durante todo el día, con la esperanza de reducir así algunas de las complicaciones de la diabetes. Son muchos los estudios controlados de hasta 9 años de seguimiento en los que se ha comprobado que la prevalencia y la gravedad de las lesiones angiopáticas son mayores en los grupos de pacientes que tienen niveles más altos de Hb_{A1c} y están peor controlados; este impacto se reduce cuando se consigue un mejor control metabólico. Para ello se han diseñado dispositivos que permitan una infusión IV o SC constante de insulina, cuya velocidad se ajusta en función de los niveles de glucemia alcanzados. La glucemia puede medirse por los métodos habituales (control de circuito abierto) y, en función de los resultados, ajustar externamente la dosis, o bien puede medirse por un sistema interno (circuito cerrado) que ajusta automáticamente la velocidad de infusión de insulina de acuerdo con el nivel.

Para mejorar los métodos de administración se están desarrollando nuevos sistemas:

a) Bombas implantables.

b) *Jet-inyectores* que introducen la insulina a alta presión por vía SC; no es necesario cambiar la punta; la acción de la insulina es más rápida.

c) «Plumas» de insulina con agujas monouso que inyectan SC mediante un pulso la cantidad previamente programada; han desplazado casi totalmente a las antiguas jeringas.

d) Insulina intranasal: la insulina asociada a surfactantes (sales de ácidos biliares y detergentes) es administrada por nebulización; su acción comienza a los 10 min y dura unos 90 min, pero la biodisponibilidad es baja y pueden aparecer reacciones en la mucosa nasal.

e) Administración oral mediante utilización de liposomas o mediante encapsulación en polímeros impermeables.

f) Administración rectal con ayuda de surfactantes.

7.4. Nuevos análogos de insulina

Al disponer de insulina humana, se están realizando modificaciones en los aminoácidos de sus cadenas para mejorar algunos de sus inconvenientes. No se ha conseguido mejorar la inmunogenicidad, pero en cambio se consigue modificar las propiedades fisicoquímicas y, consiguientemente, la cinética de la molécula, lo que puede originar una mejoría en las condiciones de administración.

El análogo Lis^{B28}, Pro^{B29} **(insulina lispro)** se usa ya clínicamente (tabla 54-1). La modificación de la molécula evita que, en solución, los monómeros se conviertan en dímeros y hexámeros, por lo que su absorción es más rápida y su acción es más breve; esto permite mejorar el control de la hiperglucemia posprandial y reducir el riesgo de la hipoglucemia en algunos pacientes diabéticos con diabetes de tipo I. Sin embargo, no consigue mejorar los niveles de hemoglobina glucosilada, para lo que probablemente requiera ser asociada con insulinas de acción más prolongada (NPH u otras de acción aún más lenta). El Asp^{B10} resultó ser carcinogénico por su excesiva afinidad sobre el receptor del factor de crecimiento I de tipo insulina. El Gly^{A21}-di-arginil^{B30} muestra una acción muy prolongada, hasta de 30 horas. El Asp^{B29} está también en fase de desarrollo clínico.

III. ANTIDIABÉTICOS ORALES

A. SULFONILUREAS

1. Características químicas

Son derivados de las sulfamidas, en los cuales la estructura sulfonilurea constituye el grupo esencial de la actividad hipoglucemiante (fig. 54-4). Diversas sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea han originado compuestos cuya potencia y propiedades farmacocinéticas difieren notablemente.

2. Mecanismo de acción

Es preciso distinguir entre la acción a corto y a largo plazo. A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Para ello, las sulfonilureas actúan con gran afinidad sobre receptores asociados a los canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}), fijándose de manera específica a la proteína SUR1 adjunta a dicho canal (v. cap. 3, I, A, 3.2 y fig. 54-2). A estos receptores puede unirse también la meglitinida, fracción no sulfonilureica de la glibenclamida, que estimula igualmente la liberación de insulina. Como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada facilita la secreción de insulina según los mecanismos explicados en I, 2. Para ello es preciso que las células β sean funcionantes. Esta acción liberadora es potenciada por otros estímulos, como el de la propia glucosa, si bien es apreciable incluso en células β que han perdido su sensibilidad a la glucosa. Los canales K_{ATP} con la proteína SUR1 no son exclusivos de las células β del páncreas sino que se encuentran en otros tejidos y órganos, como los vasos sanguíneos, corazón, cerebro, etc.

A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos sino que pueden ir descendiendo; de ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos. De hecho, las sulfonilureas pueden aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina exógena incluso en animales pancreatectomizados y facilitar el transporte de hexosas y la síntesis de glucógeno en células aisladas en cultivo. Se piensa que puede deberse a una acción sobre el receptor insulínico o en algún proceso posterior a su activación. En algunos sistemas se demostró que los hipoglucemiantes orales aumentaban el número de receptores insulínicos, pero hay células en las que potencian la acción insulínica sin que incrementen el número de receptores. Por eso predomina la idea de que su acción mantenida se establece a nivel posreceptor, con lo que aumenta la utilización periférica de glucosa. Las sulfonilureas producen, además, un marcado descenso en la producción hepática de glucosa, de gran importancia en el tratamiento de la DM de tipo 2.

Por último, también parece que reducen a la larga la secreción de glucagón pancreático, pero esto puede ser simplemente el resultado de un mejor funcionamiento de la célula β pancreática.

3. Efectos farmacológicos

El efecto fundamental es la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa. Este descenso en los niveles de glucemia disminuye la glucotoxicidad a la que son tan sensibles las células β del páncreas. El descenso de la glucemia se traduce en la consiguiente mejoría de los síntomas agudos propios de la diabetes. El descenso de la glucemia es proporcional a la potencia, variable de un fármaco a otro (tabla 54-3), y a la concentración plasmática del producto, pudiendo ocasionar hipoglucemia. Es más problemática la eficacia hipoglucemiante de las sulfonilureas a largo plazo, la cual depende en gran parte del rigor con que se seleccionen los pacientes. Los criterios de selección son los siguientes: *a)* edad de comienzo de la diabetes por encima de los 40 años; *b)* pacientes sin tendencia a la cetosis, y *c)* pacientes con tendencia a la obesidad o en los que la dieta adecuada no sea suficiente para obtener buenos controles metabólicos. En definitiva, la diabetes ha de ser de carácter moderado y responde adecuadamente a las restricciones dietéticas. Sustraerse a estos requisitos de selección implicará la aparición de fracasos primarios (enfermos que no son controlados desde

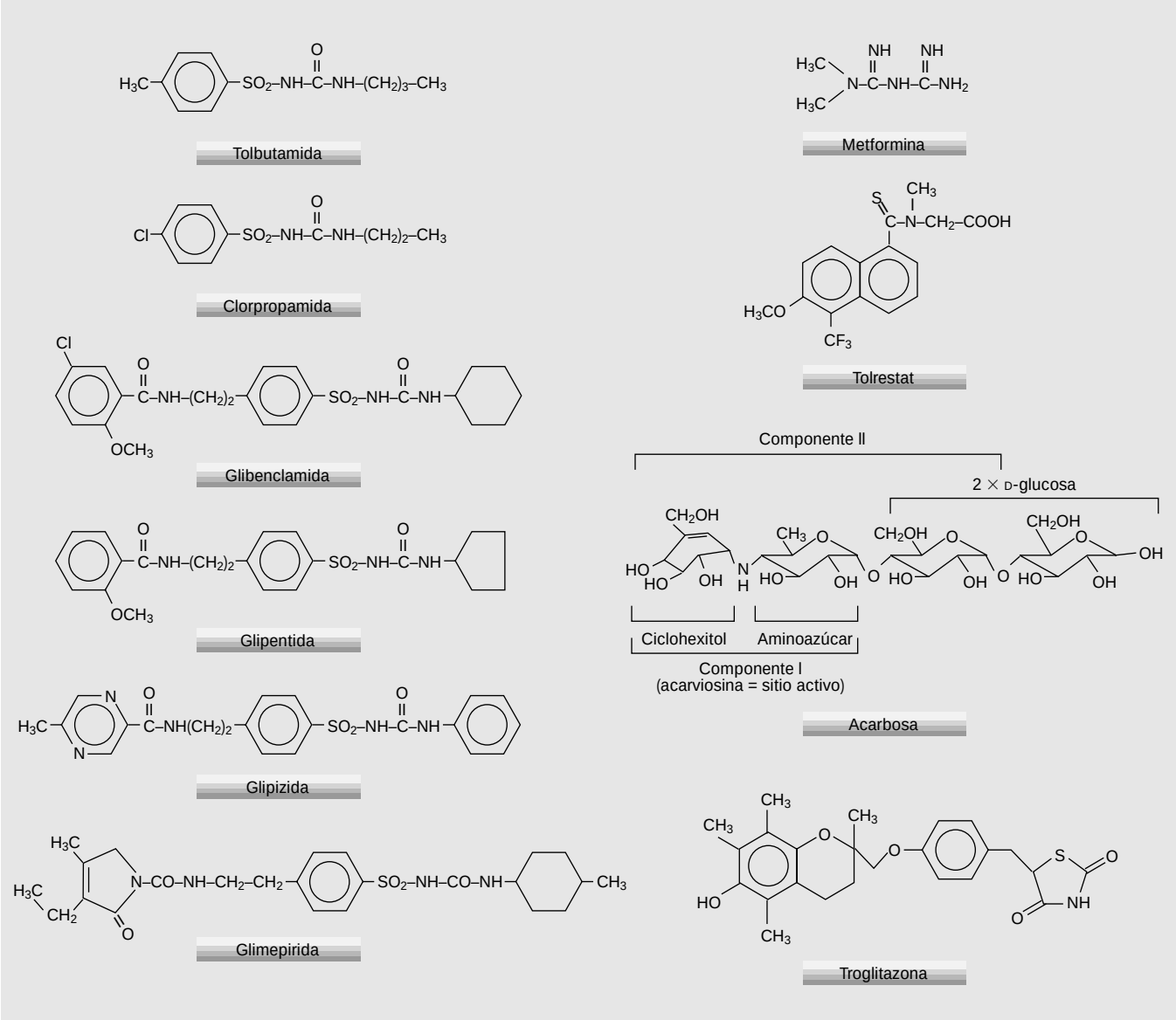


Fig. 54-5. Estructura de sulfonilureas, metformina, acarbosa, troglitazona e inhibidores de la aldosa-reductasa.

el principio) o secundarios (dejan de responder a los pocos meses).

Aparece un fallo secundario cuando el paciente pierde su capacidad para producir insulina como resultado de la progresiva pérdida de capacidad para segregarla en la evolución natural de la DM de tipo 2. Cualquier causa de insulino-resistencia, que ya existe de por sí en la DM de tipo 2, como se señaló anteriormente, será un factor sobreañadido que puede acelerar la aparición de un fallo secundario a las sulfonilureas; el más frecuente es la incapacidad de realizar dieta adecuada y la persistencia de la obesidad. Se está prestando atención al posible papel de la *amilina* en la aparición de la insulino-resistencia; es un péptido de 37 aminoácidos que presenta analogía estructural con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y que se encuentra en los islotes de pacientes con DM de tipo 2.

Las sulfonilureas pueden producir efectos no relacionados con la glucemia. La clorpropamida tiene propiedades antidiuréticas e inhibe la alcohol-deshidrogenasa, por lo que puede producir reacciones de tipo disulfiram en presencia de alcohol. La gliclazida tiene efectos antitrombóticos, al parecer por reducir la agregación plaquetaria, por lo que podría ser útil en el tratamiento de las microangiopatías diabéticas.

4. Características farmacocinéticas

Se indican en la tabla 54-3. Todas las sulfonilureas se absorben muy bien por vía oral. Se fijan fuertemente a

Tabla 54-3. Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Fármaco	Semivida (h)	Fijación a proteínas (%)	Metabolitos	Eliminación renal (% de dosis)	Duración del efecto (h)	Dosis diaria (mg)	Número de dosis/día
Acetohexamida	3,5-11		Activos e inactivos	60	12-18	500-1.500	2
Tolbutamida	4,0-25	95-97	Inactivos	100[a]	6-12	500-3.000	2-3
Tolazamida	7		Inactivos y activos	95	12-18	100-1.000	1-2
Clorpropamida	24-48	88-96	Activos e inactivos	6-60	20-60	100-500	1
Glibenclamida	10-16	99	Inactivos	50	10-24	1,5-20	1-2
Glibornurida	5-12	95	Inactivos	65	12-24	4,0-50	1-2
Gliclazida	12	94	Inactivos	60-70	6-24	80-240	1-2
Glimepirida	9,2	> 99	Activos e inactivos	60	16-24	2-8	1
Glipentida	4	95	Inactivos	60	6-12	2,5-20	2
Glipizida	3-7	92-99	Inactivos	68[a]	6-12	2,5-30	1-2
Gliquidona	1,5	> 90	Inactivos	< 5	6-12	15-20	2-3

[a] Se excretan principalmente como metabolitos inactivos.

proteínas, entre el 88 y el 99 %. Las que, además, presentan un volumen de distribución pequeño (clorpropamida, tolbutamida y glipizida) serán más susceptibles de sufrir interacciones por desplazamiento de proteínas. Se metabolizan en proporción variable; en algunos casos, los metabolitos mantienen cierta actividad hipoglucemiante. La eliminación renal es muy variada, pero en general la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable; la gliquidona, sin embargo, se elimina de manera casi exclusiva por la bilis. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

5. Reacciones adversas

La más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser muy intensa e incluso mortal, y mantenida aunque se la trate con soluciones de glucosa. Por ello, su empleo ha de ser restringido e incluso evitado en los ancianos y en los enfermos hepáticos y renales, y deben tenerse en cuenta las interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos.

Pueden provocar molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad de diverso tipo, localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). En ocasiones se ha descrito ictericia colestásica por clorpropamida.

La posible toxicidad cardiovascular adjudicada a la tolbutamida por el estudio del UGDP cuando se administra de forma crónica no fue confirmada posteriormente, pero dicho estudio sirvió, al menos, para insistir en la necesidad de ajustar muy bien el tratamiento de cada diabético y de utilizar la dieta y el ejercicio como métodos imprescindibles del tratamiento. Queda por conocer, sin embargo, el papel que puedan desempeñar los niveles elevados de insulina (como aparecen durante el tratamiento crónico con sulfonilureas) sobre el desarrollo de la aterogénesis.

6. Interacciones con fármacos

6.1. Farmacocinéticas

La actividad hipoglucemiante guarda estrecha relación con los niveles plasmáticos de las sulfonilureas, por lo que las posibles interacciones de otros fármacos con ellas adquieren particular importancia clínica. Muchas de ellas se han observado en relación con la tolbutamida y la clorpropamida y no con otros fármacos del grupo, pero es conveniente tenerlas presente como actitud preventiva.

Debido a su elevada unión a proteínas pueden ser desplazadas por dosis altas de salicilato, ciertas sulfamidas, las pirazolidindionas y el clofibrato; este desplazamiento produce una elevación pasajera de los niveles de sulfonilurea libre, por lo que su repercusión clínica es también corta. Más importancia tiene la inhibición de la biotransformación por parte del dicumarol, el cloranfenicol, las pirazolidindionas y el sulfafenazol, lo que provoca un aumento mantenido de la actividad hipoglucemiante. Igual repercusión tiene la inhibición de la secreción renal, que puede ser producida por salicilatos, probenecida y pirazolidindionas.

La inducción enzimática reducirá la actividad hipoglucemiante; esto es lo que ocurre con la rifampicina, el fenobarbital y el alcohol cuando se ingieren cantidades grandes de forma crónica.

6.2. Farmacodinámicas

Diversos fármacos interfieren en la acción de las sulfonilureas porque actúan sobre distintos aspectos de la regulación de la glucemia. Las tiazidas, la furosemida y el diazóxido inhiben la liberación de la insulina, y los glucocorticoides y los anticonceptivos aumentan la gluconeo-

génesis, por lo que todos ellos se oponen a la actividad de las sulfonilureas. En cambio, la acción hipoglucemiante puede ser incrementada por los salicilatos, que aumentan la secreción de insulina y favorecen, a dosis elevadas, la glucólisis, y por los β-bloqueantes, que reducen la gluconeogénesis y suprimen la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia. También la ingestión aguda de alcohol puede aumentar la hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis.

7. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan exclusivamente en la DM de tipo 2, en la que coexisten con frecuencia menor capacidad de segregar insulina, resistencia celular a la acción de la insulina y mayor capacidad de producir glucosa. Puesto que la mayoría de estos pacientes son obesos y la obesidad contribuye a la resistencia a la insulina, la primera medida terapéutica ha de dirigirse a reducir la dieta y regular el ejercicio. Asimismo, se han de seleccionar los pacientes según los requisitos expuestos en el punto 3. Pero es preciso tener en cuenta: *a)* la necesidad de ajustar la dieta y el ejercicio como elementos indispensables del tratamiento y *b)* la necesidad de seleccionar bien los pacientes según los requisitos expuestos en el punto 3. Conviene empezar con dosis bajas e ir aumentándolas lenta y progresivamente según la respuesta; las dosis se indican en la tabla 54-3. Es preciso recordar la potencia de cada preparado y su semivida; la glibenclamida es el prototipo de las sulfonilureas potentes; la tolbutamida lo es muy poco, por lo que puede ser preferible utilizarla en ancianos; la clorpropamida es de acción muy prolongada, útil en pacientes reacios al cumplimiento terapéutico. (En general se utilizan 1 o 2 dosis diarias según las características del fármaco y la respuesta del paciente.)

En el embarazo debe usarse la insulina porque el paso de sulfonilureas al feto estimula las células β de su páncreas, ya de por sí hipertrofiadas por la propia diabetes materna. También están contraindicadas las sulfonilureas en diabéticos sometidos a intervenciones quirúrgicas, en situaciones de mucho estrés, en traumatismos y en pacientes con intensa insuficiencia hepática o renal; estos diabéticos requieren lógicamente insulina.

En ocasiones se puede asociar una sulfonilurea a la insulina o a otros hipoglucemiantes (metformina o acarbosa) para mejorar el control de la glucemia.

B. BIGUANIDAS

Son derivados biguanídicos de los que el único actualmente aceptado es la **metformina** (fig. 54-5).

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

No provoca liberación de insulina. Entre las acciones que producen destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores GLUT4 desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina (v. I, 3) y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con DM de tipo 2 provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y posprandial. Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL.

2. Características farmacocinéticas

La metformina se absorbe bien por vía oral; no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, eliminándose casi por completo por orina en forma activa (el 90 % de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las gastrointestinales: anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea, que aparecen en el 5-20 % de los pacientes. La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, pero sólo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, alcoholismo o en mujeres embarazadas; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato. No se debe usar, por lo tanto, en estos enfermos y en situaciones en las que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y shock). El tratamiento requiere infusión de bicarbonato, insulina, líquidos y potasio.

4. Aplicaciones terapéuticas

La metformina puede emplearse en la DM de tipo 2, cuando se cumplen los requisitos expuestos para las sulfonilureas. Puede sustituir a éstas cuando no son toleradas o han fracasado, y administrarse en asociación con insulina pues se ha comprobado que mejora el control de

la glucemia en la DM de tipo 1 cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia. Aventaja a las sulfonilureas por producir menos grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso corporal, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o con insulina, reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo. La dosis es de 1-3 g/día, en 1-3 tomas diarias.

C. TIAZOLIDINEDIONAS

Son una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes que se caracterizan por sensibilizar o incrementar la acción de la insulina sin que aumente su secreción, por lo que son útiles en situaciones en que se desarrolla resistencia a la insulina. El producto más estudiado es la **troglitazona** (fig. 54-5), seguido de la **pioglitazona** y la **ciglitazona.**

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Se caracterizan por fijarse de manera directa y actuar sobre uno de los subtipos del receptor nuclear del proliferador activado de los peroxisomas (PPARγ). Este receptor pertenece a la superfamilia de receptores nucleares cuya activación desencadena la transcripción del ADN (v. cap. 3, VI). En el caso del PPAR, pertenece a la subfamilia o clase II a la que también pertenece el receptor de la hormona tiroidea, del ácido retinoico y de la vitamina D. La principal consecuencia de activar el PPARγ es el incremento de la transcripción de genes de enzimas que normalmente son inducidos por la insulina e intervienen en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Por consiguiente, estos fármacos exigen la presencia de insulina ya que, en definitiva, van a facilitar o incrementar su acción al disponer de un sustrato enzimático más abundante.

La troglitazona aumenta la captación de glucosa por parte de algunas células, la fijación de la insulina a membranas (porque aumenta el número de receptores) y la expresión de los transportadores GLUT1 y GLUT4. Aumenta la actividad de la glucógeno-sintasa en músculo cardíaco. Reduce la gluconeogénesis hepática porque inhibe la actividad de las correspondientes enzimas neoglucogénicas e impide o previene la inhibición que la hiperglucemia es capaz de provocar sobre la cinasa del receptor insulínico.

Todas estas acciones se traducen en una mejoría de la sensibilidad a la insulina en pacientes que han desarrollado resistencia a la insulina; aumenta la utilización periférica de glucosa y disminuye la gluconeogénesis hepática. En consecuencia, disminuyen los niveles de glucemia, de insulina y de Hb_{A1c}, sin llegar a producir hipoglucemia.

Actúan también sobre los genes implicados en el metabolismo de los lípidos: incrementan la hidrólisis de triglicéridos, la captación de ácidos grasos y su conversión en derivados de acil-CoA, estimulan los procesos de β-oxidación y reducen la síntesis de VLDL (v. cap. 55) y de triglicéridos. No todas estas acciones, sin embargo, se aprecian en la especie humana. Facilitan también la actividad de algunas enzimas microsómicas, como algunas variantes del citocromo P-450 (p. ej., CYP3A4). Pueden reducir ligeramente la presión arterial.

2. Características farmacocinéticas

La troglitazona se absorbe bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 2-3 horas. Se une a la albúmina plasmática en el 99 % y se elimina principalmente por metabolización en sulfoconjugados, ácido glucurónico y quinonas. La semivida de eliminación es de 16-34 horas y no es afectada por la insuficiencia renal.

3. Aplicaciones terapéuticas

Están indicadas particularmente en pacientes con DM de tipo 2, en pacientes con insulino-resistencia o en pacientes que están mal controlados con otras formas de terapia. Se emplea en forma de monoterapia o en asociación con insulina. La dosis de troglitazona recomendada es de 400 mg, una vez al día, pero se pueden alcanzar los 600 mg/día. Es mejor iniciar con una dosis de 200 mg y aumentarla pasadas 2-4 semanas.

4. Reacciones adversas e interacciones

Puede producir molestias gastrointestinales de diverso carácter. En asociación con otros hipoglucemiantes, puede ocasionar cierta hipoglucemia. En ocasiones ha reducido ligeramente los niveles de hemoglobina y se han descrito algunos casos de intolerancia hepática.

Por su posible acción inductora puede reducir los niveles de etinilestradiol y noretindrona, terfenadina, inhibidores de la HMGCoA-reductasa y ciclosporina. No altera, en cambio, el metabolismo de la warfarina.

D. INHIBIDORES DE α-GLUCOSIDASAS

Para que los carbohidratos de la dieta se absorban, deben ser hidrolizados en monohidratos en el tubo intestinal. Los polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos son transformados en monosacáridos mediante la hidrólisis producida por las α-glucosidasas glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa, que se encuentran en la superficie luminal de las microvellosidades intestinales, estando su máxima concentración en el tercio superior del duodeno desde donde desciende progresivamente hasta el íleon. La actividad de las α-glucosidasas es muy variable de un individuo a otro.

La inhibición de las α-glucosidasas reducirá la formación de monosacáridos y, consiguientemente, la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino. Se conocen varios inhibidores de estas enzimas (acarbosa, voglibosa y miglitol), pero el más conocido y utilizado en clínica es la **acarbosa,** que es estudiada a continuación.

La acarbosa es un seudotetrasacárido de origen bacteriano *(Actynoplanes)* que consta de dos unidades de glucosa unidas a un complejo o componente I formado por un ciclohexitol y un aminoazúcar (fig. 54-5), que es la parte activa de la molécula *(acarviosina)*. Compite con los oligosacáridos en su unión a varias α-glucosidasas (el grupo N le confiere mayor afinidad), siendo el orden de potencia inhibitoria: glucoamilasa > sacarasa > maltasa > isomaltasa. Inhibe también la α-amilasa pancreática. Esta acción inhibidora enlentece la digestión de disacáridos y carbohidratos más complejos, por lo que la elevación posprandial de la glucemia es menor y más tardía. En personas no diabéticas reduce los niveles posprandiales de glucosa, insulina y triglicéridos. En pacientes con DM de tipo 2, que suelen carecer de la primera fase secretora de insulina y sufren un retraso en la segunda fase, disminuye la hiperglucemia posprandial alrededor del 20 %, siendo menos constante la reducción de insulina y triglicéridos. Disminuye también la Hb_{A1c}. Puede utilizarse conjuntamente con sulfonilureas, metformina o insulina. Puesto que llega mayor cantidad de carbohidratos al colon, existe mayor producción colónica de ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato), pudiendo aumentar sus niveles plasmáticos; por lo demás, no modifica los niveles plasmáticos.

La acarbosa apenas se absorbe en el intestino (< 2 %), pero es metabolizada por las enzimas digestivas y sus metabolitos son absorbidos y eliminados por el riñón y por las heces. El miglitol puede absorberse y producir efectos sistémicos.

La acarbosa está indicada en pacientes con DM de tipo 2. Se aconseja empezar el tratamiento con 25 mg junto con el primer bocado de cada una de las tres primeras comidas, para pasar a 50 mg y, si es necesario, a 100, 200 o 300 mg en cada toma, de forma escalonada. Es importante que la dieta sea rica en carbohidratos complejos y pobre en disacáridos; la falta de observancia de esta recomendación se acompaña de mayor frecuencia de molestias gastrointestinales. La adición de acarbosa al tratamiento puede requerir la reducción de la dosis de insulina o de sulfonilureas.

Las reacciones adversas más frecuentes (cerca del 60 %) son de carácter gastrointestinal en forma de flatulencia, distensión abdominal, diarrea y borborigmos, provocadas por la fermentación de los carbohidratos no absorbidos. Estos síntomas suelen mejorar al avanzar el tratamiento, por lo que se recomienda empezar con dosis bajas y reducir la ingesta de disacáridos. Por sí misma no parece que produzca hipoglucemia, pero puede aparecer cuando se asocia a sulfonilureas o insulina; en tal caso debe administrarse lógicamente glucosa porque los azúcares más complejos no serían absorbidos. Cerca del 4 % de los pacientes pueden mostrar elevación de transaminasas hepáticas, por lo que debe evitarse en caso de insuficiencia hepática, así como en presencia de resección intestinal o de enfermedad inflamatoria intestinal.

IV. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

Uno de los objetivos más importantes de la terapéutica global de la diabetes mellitus es evitar la aparición de sus grandes complicaciones o, si aparecen, tratar de reducir su gravedad. Estas complicaciones se aprecian, fundamentalmente, en tres tejidos que libremente son permeables a la glucosa: la retina, el riñón y los nervios periféricos. Existe una asociación específica entre enfermedad microvascular y neuropatía con la diabetes, y la relación de ambas complicaciones con la duración de la diabetes sugiere que están ligadas a la hiperglucemia, una anomalía metabólica concomitante.

La base indudable del tratamiento para reducir la incidencia de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía pasa por el control intenso y permanente de la glucemia. Cada vez se presta mayor atención a la acción tóxica directa de la hiperglucemia como elemento patogenético de las complicaciones diabéticas, es decir, el aumento de glucosa por sí misma o a través de productos intermedios desencadena reacciones con consecuencias adversas sobre los vasos y los nervios.

La hiperglucemia que en principio provoca la liberación de insulina, llega a inhibirla y a reducir la captación de glucosa en los tejidos, el músculo, por ejemplo. La reconocida resistencia a la insulina provocada por la hiperglucemia se debe a un factor de regulación por disminución de los transportadores GLUT4 y, quizá, GLUT1. Junto a ello, existen dos vías metabólicas de la glucosa que pueden originar acumulación de dos tipos de productos: *a)* los polioles, por la vía de la aldosa-reductasa y *b)* los productos terminales originados por glucosilación avanzada.

1. Inhibición de la aldosa-reductasa

El aumento de la glucosa intracelular favorece la vía de los polioles. La glucosa es reducida a sorbitol por la aldosa-reductasa, enzima que tiene baja afinidad por la glucosa, pero su actividad aumenta si existe hiperglucemia; posteriormente, el sorbitol pasa a fructosa por la poliol-deshidrogenasa. La aldosa-reductasa se encuentra en muchos tejidos, entre ellos la retina y sus microvasos, los nervios y los glomérulos. El sorbitol se acumula e inhibe la síntesis de *mio*inositol, por lo que disminuye la regeneración de fosfoinosítidos (v. cap. 3, II, 2.2 y fig. 3-17), con profundas consecuencias derivadas de una menor actividad de la PKC. Se aprecian también cambios del equilibrio NADPH/NADP y reducción de la actividad de la ATPasa-Na^+/K^+.

Aunque todavía no hay pruebas concluyentes directas de que este mecanismo contribuya a desarrollar complicaciones diabéticas en la especie humana, se han sintetizado varios *inhibidores de la aldosa-reductasa* y se han ensayado en la clínica. Sus resultados clínicos son todavía escasos y poco convincentes a pesar de su eficacia en modelos experimentales. El primer producto ensayado fue el **sorbinilo,** que mostró dudosa eficacia en casos de nefropatía diabética y clínicamente nula en la neuropatía diabética a pesar de que mejoraba ligeramente algunas pruebas funcionales. Producía, además, reacciones de hipersensibilidad.

Se han sintetizado nuevos inhibidores: **tolrestat, zopolrestat** y **epalrestat** (fig. 54-5). En pacientes con neuropatía diabética, el tolrestat mejora las alteraciones morfológicas de fibras mielínicas, así como alguno de los síntomas clínicos. Todavía está por comprobar su eficacia real a gran escala.

2. Inhibición de la formación de productos terminales originados por glucosilación avanzada

La formación de productos terminales por glucosilación avanzada (PTGA), debida al exceso de glucosa en los tejidos, es fruto de una reacción inicial no enzimática de condensación de la glucosa con grupos amino libres para formar una base de Schiff (p. ej., N-glucosilamina); porteriormente, la base sufre una catálisis ácido-base para formar productos Amadori (L-amino-L-desoxicetosa), que se degrada en otros de tipo carbonilo muy reactivos (3-desoxiglucosona), capaces de reaccionar con otros grupos amino libres para formar productos intermedios y productos terminales de glucosilación. Se cree que estos productos pueden participar en la formación de aterogénesis y de diversas microangiopatías, como las renales.

Los PTGA se acumulan junto a proteínas de vida larga como el colágeno y alteran su estructura y su función. De este modo pueden alterar las proteínas de los vasos con cambios en la elasticidad del colágeno, o en su capacidad de responder al NO, o de fijar las lipoproteínas LDL; pueden incrementar la liberación de TNF-α e IL-1 por parte de los macrófagos, o aumentar la producción de radicales libres, o alterar los componentes de la matriz extracelular (colágeno y laminina) y la asociación de heparanos, es decir, puede originar una serie de acciones en los microvasos que terminen por provocar serias modificaciones en la pared y contribuir así a la glomerulopatía diabética.

La **aminoguanidina** (fig. 54-5) inhibe la formación de los PTGA, en parte porque desplaza los productos Amadori haciéndolos fijarse a ella en lugar de a radicales lisina de las proteínas adyacentes. Tanto *in vitro* como *in vivo*, la aminoguanidina evita la alteración del colágeno de la laminina, impide la alteración de alteraciones retinianas, glomerulares y neuríticas en animales diabéticos, así como las modificaciones oxidativas de las LDL. En la especie humana se ha comprobado que puede reducir los PTGA, pero debe comprobarse todavía si ello repercute en la prevención de las complicaciones.

3. Tratamiento de las complicaciones diabéticas

a) Retinopatía. Hasta el momento presente, sólo el buen control de la glucemia puede retrasar la aparición o enlentecer la progresión de la retinopatía. Ni el ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario ni otros fármacos han mostrado eficacia alguna. La laserterapia es eficaz para prevenir la pérdida visual en la retinopatía proliferativa o en el edema macular, una vez establecidos. Lógicamente, deben controlarse la hipertensión y la hiperlipidemia, si las hubiera.

b) Nefropatía. El control de la glucemia reduce la prevalencia y la velocidad de progresión de la nefropatía. Si existe hipertensión, cualquier tratamiento antihipertensor (v. cap. 39) reduce la proteinuria, si bien el nifedipino puede aumentarla. Sin embargo, los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (IECA) han mostrado capacidad de reducir la microalbuminuria en diabéticos normotensos, llegando a reducir la progresión de la albuminuria y a mejorar la función renal. Los IECA son actualmente considerados los fármacos de primera elección en la persona diabética hipertensa, solos o combinados con antagonistas del calcio. La dieta pobre en proteínas (de 0,6 a 0,8 g/kg/día) en caso de albuminuria puede reducir también la progresión de la nefropatía.

c) Neuropatía. El tratamiento intensivo con insulina a largo plazo puede disminuir la prevalencia y la intensidad de los síntomas, y provocar una mejoría objetiva en la gravedad de los diferentes tipos de neuropatía. No se ha podido establecer si esto se debe a la reducción de la hiperglucemia o a algún posible efecto directo de la insulina como factor neurotrófico sobre el nervio (v. cap. 24, VI, 2). Se han ensayado varios inhibidores de la aldosa-reductasa; el sorbinil y el ponalrestat son ineficaces, y faltan datos todavía sobre el zopolrestat. Un metaanálisis de los estudios publicados sobre la eficacia del **tolrestat** comparada con la del placebo muestra cierta capacidad para prevenir o frenar la reducción de la conducción nerviosa en nervios motores a la dosis de 200-400 mg/día.

El dolor de la neuropatía periférica *dolorosa* responde mal a los analgésicos comunes (antiinflamatorios no esteroideos, incluso opioides), debiendo recurrirse a analgésicos coadyuvantes; de ellos, el más eficaz es el antidepresivo tricíclico **amitriptilina** (v. cap. 32), a la dosis inicial de 25 mg por la noche y aumento progresivo que puede alcanzar los 150-200 mg/día. Si sus efectos secundarios lo aconsejan, puede recurrirse a otros tricíclicos o a la fluoxetina. La carbamazepina y la fenitoína son muy poco eficaces. La **capsaicina** tópica, como crema al 0,075 %, resulta también eficaz (v. mecanismo en capítulo 24, IV, B, 1).

La *gastroparesia* puede ser tratada con fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal y vaciamiento gástrico (v. cap. 44): **eritromicina** (750 mg/día), **metoclopramida** (10 mg cada 8 horas) o **cisaprida** (10 mg cada 6 horas). La *diarrea diabética* se trata con **tetraciclina,** 250-500 mg cada 6 horas, con la que se corrige la disbacteriosis producida por la hipotonía intestinal secundaria a la neuropatía vegetativa. A veces basta una sola dosis para que desaparezca la diarrea. La *hipotensión ortostática*, si no es debida al uso de diuréticos o antihipertensores, puede requerir el uso de **9α-fluorohidrocortisona** (0,1 mg/día) o la colocación de vendajes compresores de las piernas. La *disfunción eréctil* puede ser tratada con **alprostadil** intracavernoso (v. cap. 20) o **vasodilatadores** locales.

4. Fármacos edulcorantes

Ni la **sacarosa** ni la **fructosa,** en las cantidades en que son consumidas generalmente, parece que ejercen efectos adversos metabólicos en los pacientes diabéticos; si son consumidos en exceso, pueden tener un impacto negativo sobre la concentración del HDL-colesterol y los triglicéridos, pero no existen pruebas de que los otros edulcorantes artificiales aventajen a la sacarosa y a la fructosa.

Todos los edulcorantes calóricos proporcionan energía y este dato deberá ser considerado al planificar la dieta. En este sentido, el mayor poder edulcorante de la fructosa implicaría, para un mismo efecto edulcorante, menor aporte de energía. El **manitol, sorbitol** y **xilitol** son edulcorantes calóricos que provocan una respuesta glucémica menor

que otros azúcares. En cantidades elevadas pueden producir diarrea de tipo osmótico.

La **sacarina,** el **acesulfamo** y el **aspartamo** ofrecen una intensa capacidad edulcorante y, por lo tanto, no contribuyen apreciablemente al aporte calórico, por lo que son considerados edulcorantes con buen índice de tolerabilidad. El aspartamo se puede utilizar tanto durante el embarazo como durante la lactancia. Están en estudio los ciclamatos, el alitamo y la sucralosa.

V. GLUCAGÓN

1. Síntesis y secreción

Es un polipéptido de 29 aminoácidos y peso molecular 3.485 sintetizado principalmente en las células α del páncreas a partir de una proteína cuyo peso molecular es 18.000 (fig. 54-6). Por procesos proteolíticos selectivos se originan precursores intermedios, uno de los cuales es la **glicentina** que posee 69 aminoácidos, encontrándose la secuencia del glucagón entre el residuo 33 y el 61. El glucagón presenta gran homología con la *secretina* y el *péptido intestinal vasoactivo.* En las células intestinales se han aislado el **enteroglucagón** u oxintomodulina (residuos 33 a 69) y otros péptidos relacionados con la glicentina cuya función es aún poco conocida.

La secreción de glucagón forma parte de una función integrada de las células de los islotes de Langerhans en el páncreas, cuyo objetivo fundamental es asegurar el nivel adecuado de glucosa a los tejidos. La secreción de insulina (β), glucagón (α) y somatostatina (δ) está íntimamente interrelacionada, de forma que cada hormona influye sobre la secreción de las demás (acción paracrina) y, además, la secreción conjunta se encuentra armónicamente controlada por los mismos principios inmediatos, como la glucosa y los ácidos grasos. El aumento de glucosa estimula inmediatamente la secreción de insulina e inhibe la de glucagón, mientras que la reducción de glucosa actúa de manera inversa; también los ácidos grasos libres suprimen la secreción de glucagón y aumentan la de insulina. Asimismo, la insulina puede adquirir un papel paracrino en el páncreas facilitando la secreción de glucagón (v. I, 1.2), mientras que la somatostatina la inhibe. El simpático y las catecolaminas estimulan la secreción de glucagón (acción β) e inhiben la secreción de insulina (acción α). Los glucocorticoides a dosis farmacológicas estimulan la liberación de glucagón y potencian su acción hepática. Los aminoácidos elevan la concentración de glucagón e insulina; cuando se ingiere una comida de proteínas carente de glúcidos, aumenta la concentración de insulina para favorecer la incorporación de aminoácidos en proteínas y aumenta el glucagón para evitar la hipoglucemia que podría derivarse.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

2.1. Acciones metabólicas

Las acciones metabólicas del glucagón son fundamentalmente opuestas a las de la insulina. Tras activar los receptores de los hepatocitos y adipocitos, estimula la adenililciclasa y, mediante la actividad del AMPc, estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogenogénesis, activa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, inhibe la lipogénesis y favorece la lipólisis y la cetogénesis. En el músculo, el glucagón no influye sobre el glucógeno, probablemente porque las células musculares carecen de receptores.

His–Ser–Gln–Gly–Thr–Phe–Thr–Ser–Asp–Tyr–Ser–Lys–Tyr–Leu–Asp
–Ser–Arg–Arg–Ala–Gln–Asp–Phe–Val–Gln–Trp–Leu–Met–Asn–Thr

Fig. 54-6. Estructura del glucagón.

En su conjunto, las acciones del glucagón son parecidas a las de la adrenalina y están dirigidas a proporcionar los elementos necesarios para hacer frente a urgentes necesidades metabólicas.

2.2. Otras acciones

En el tubo digestivo, el glucagón produce relajación de la musculatura lisa e inhibición de la secreción gástrica. En el corazón, dosis altas de glucagón estimulan la contractilidad cardíaca y, en menor grado, la frecuencia cardíaca; se ha querido utilizar esta acción en la insuficiencia cardíaca, pero su eficacia clínica ha resultado poco satisfactoria.

Estimula también la liberación de somatotropina, calcitonina y adrenalina.

3. Aplicaciones clínicas

El glucagón, a la dosis de 1 mg por vía parenteral, puede restablecer la glucemia en casos de sobredosificación de insulina o hipoglucemiantes orales, sobre todo si el enfermo ha perdido la conciencia, pero con frecuencia debe ir acompañada o seguida de una infusión de glucosa IV. Se emplea en ocasiones para relajar el intestino liso con fines diagnósticos en radiología. También puede relajar el esfínter de Oddi y el tracto biliar. Suele producir náuseas y vómitos de escasa intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association, National Kidney Foundation. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 1357-1361.

Balfour JA, McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 1025-1054.

Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349: 47-51.

Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 636-841.

Clark CM, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1210-1217.

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289-1298.

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.

DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.

DCCT Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Inter Med* 1995; 122: 561-568.

Dimitriades GD, Gerich JE. Importance of timing of preprandial insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6: 374-377.

Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, product and significance. *Endocr Rev* 1988; 9: 319-345.

Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721-749.

Edelstein D, Brownlee M. Aminoguanidine ameliorates albuminuria in diabetic hypertensive rats. *Diabetologia* 1992; 35: 96-97.

Euclid Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.

Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, et al. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. *Diabetes Care* 1981; 4: 366-376.

Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-754.

Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. Acarbose in the treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 248-253.

Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 176-183.

Lodish H, Baltimore D, Berk R, et al. *Molecular Cell Biology*. Nueva York: W.H. Freeman & Co, 1995.

Meuckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994; 219: 713-725.

Myers MG, White MF. Insulin signal transduction and the IRS proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 615-658.

Nicolucci A, Hohman TC, Carinci F, et al. The efficacy of tolrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1996; 19: 1091-1096.

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.

Spencer CM, Markham A. Troglitazone. *Drugs* 1997; 54: 89-101.

Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology* 7.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1985.

Wolffenbutten BHR, van Haeften TW. Prevention of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Drugs* 1995; 50: 263-288.

55

Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad

J. Flórez y *J. Freijanes*

I. FÁRMACOS HIPOLIPOPROTEINEMIANTES

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Estructura y composición de las lipoproteínas plasmáticas

Los lípidos insolubles en medio acuoso —colesterol y triglicéridos— son transportados en el plasma merced a su interacción con proteínas específicas denominadas *apoproteínas.* Los ácidos grasos están ligados principalmente a la albúmina. Las alteraciones en la concentración y en el contenido de las lipoproteínas plasmáticas reflejan la existencia de muy diversas perturbaciones en el metabolismo de sus componentes, sean primarias o secundarias, pero, a su vez, estas mismas alteraciones lipoproteicas constituyen importantes factores de riesgo de aparición de consecuencias patológicas, como la aterosclerosis en sus diversas localizaciones, las pancreatitis y ciertas enfermedades neurológicas.

Las lipoproteínas plasmáticas forman partículas esféricas compuestas por un núcleo, que consta de triglicéridos y éster de colesterol, y una superficie, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas. Existen cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas que varían en densidad de acuerdo con la concentración alcanzada por sus diversos componentes lipídicos y proteicos, como se indica en la tabla 55-1. Son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se subclasifican en LDL_1 o IDL y LDL_2, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que se subclasifican en HDL_2, HDL_3 y HDL_c. El mayor contenido de triglicéridos se encuentra en los quilomicrones y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las LDL. Cada clase de lipoproteína tiene características propias en sus mecanismos de síntesis, metabolismo y función, pero algunos de sus componentes lipídicos y proteicos también son intercambiados y derivados entre ellas.

Las apoproteínas tienen un peso molecular variable y ejercen distintas funciones, bien como elementos estructurales o como cofactores enzimáticos. Las deno-

Tabla 55-1. Composición y clasificación de las lipoproteínas en personas normales

Lipoproteína	Intervalo de densidad (g/ml)	Desplazamiento electroforético	Composición (peso %)					Principales apoproteínas[a]
			Proteínas	Triglicéridos	Colesterol		Fosfolípidos	
					Libre	Éster		
Quilomicrones	< 0,94	Origen	1-2	85-95	1-3	2-4	3-6	*AI,* AII, *AIV B48 CI, CII, CIII* E2, H
VLDL	0,94-1,006	Prebeta	6-10	50-65	4-8	16-22	15-20	*B100 CI, CII, CIII* E2, E4
LDL LDL_1 o IDL	1,006-1,019	Beta	18-22	4-8	6-8	45-50	18-24	*B100*
LDL LDL_2	1,019-1,063							
HDL HDL_2	1,063-1,125	Alfa	45-55	2-7	3-5	15-20	26-32	*AI, AII* CI, CII, CIII D, E, F, G
HDL HDL_3	1,125-1,210							

[a] Las apoproteínas en *cursiva* son las fundamentales en cada lipoproteína.

minadas B tienen un elevado peso molecular y no emigran de una partícula a otra, mientras que las de bajo peso molecular (las A y las C principalmente) son transferidas de unas lipoproteínas a otras. En la tabla 55-1 se señalan sus principales localizaciones.

2. Metabolismo de las lipoproteínas

En la figura 55-1 se expone un esquema simplificado del metabolismo de las lipoproteínas y de su relación entre ellas.

2.1. Quilomicrones

Se forman en la mucosa del intestino. Los triglicéridos se sintetizan a partir de los glicéridos y ácidos grasos derivados de la digestión de la grasa, por un proceso de reesterificación (fig. 55-1, paso 1). También se incorpora el colesterol que es parcialmente esterificado por la lecitín-colesterolaciltransferasa (LCAT). En el propio intestino se sintetizan las apoproteínas B48, AI, AII, AIV y otras, originándose las partículas que pasan al espacio linfático y, a través del conducto torácico, penetran en la sangre. Los quilomicrones se aprecian en el plasma en condiciones normales sólo en las horas siguientes a la ingestión de comida, siendo modificados por catabolismo tisular en el que interviene una lipoproteín-lipasa (activada por la apo-CII) y una lipasa hepática (paso 4). Durante este proceso, los triglicéridos liberan ácidos grasos libres que entran directamente en los tejidos (3/4) o quedan en el plasma (1/4). Los fosfolípidos de superficie y las apoproteínas pequeñas (AI, AII y C) son transferidos a las HDL, y el resto de quilomicrones remanentes, que contienen la apo B48 y la apo E, son captados por receptores específicos de las células hepáticas mediante un mecanismo de endocitosis (paso 6). Este proceso de captación puede ser regulado por diversos factores. En el hepatocito, los ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol es eliminado en la bilis, oxidado en ácidos biliares, o vertido de nuevo al plasma en las lipoproteínas.

2.2. VLDL

Se forman en el hígado a partir, fundamentalmente, de las apo-B100 y de los triglicéridos sintetizados en los hepatocitos (paso 2). Posee también apoproteínas C y E, de origen hepático o en intercambio con las HDL. Los triglicéridos y fosfolípidos de las VLDL son hidrolizados por la lipoproteín-lipasa y por la lipasa hepática. A lo largo de este proceso, las apo C y E pasan a las HDL, mientras que las apo-B100 quedan en las partículas. Por consiguiente, las VLDL pierden triglicéridos mientras que aumenta la proporción de colesterol, parte del cual es esterificado por la LCAT; dan origen así a las LDL (paso 5). La síntesis hepática de VLDL está aumentada en las personas obesas, está regulada por la dieta y las hormonas, y puede ser inhibida por los remanentes de quilomicrones captados por el hígado.

2.3. LDL

Son las principales portadoras de colesterol en el plasma humano normal. La mayoría parece derivar de las VLDL (paso 5), aunque algunas quizá se sinteticen di-

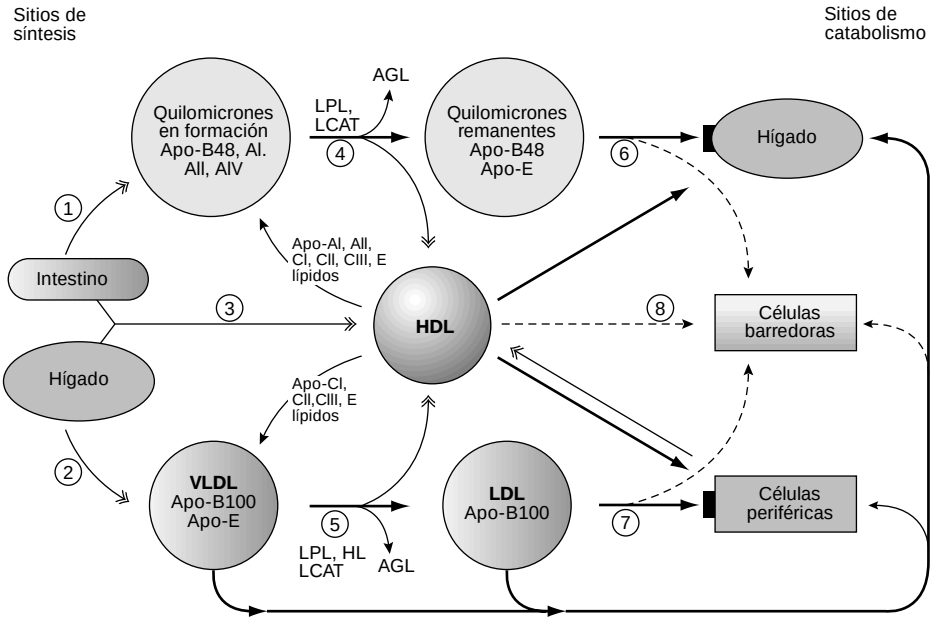


Fig. 55-1. Enfoque conceptual del metabolismo de las lipoproteínas. AGL: ácidos grasos libres; Apo: apoproteínas; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitín-colesterolaciltransferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteín-lipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

rectamente. Su constituyente principal es la apo-B100. Son metabolizadas por células de diversos tejidos. Una vía metabólica es receptor-dependiente (paso 7); la LDL interactúa con un *receptor* de membrana y es internada por endocitosis; la apo-B es metabolizada y los ésteres de colesterol son hidrolizados, el colesterol libre es utilizado por la célula (p. ej., para la síntesis de membrana), pero tiene la capacidad de inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa) que es la enzima limitante de la velocidad de síntesis intracelular del colesterol. Al mismo tiempo regula negativamente la síntesis de receptores LDL. Parte de las LDL son catabolizadas por vías independientes de la presencia de estos receptores.

2.4. HDL

Se forman en el hígado y en el intestino (paso 3), pero parte de sus componentes lipídicos y proteicos derivan del catabolismo de los quilomicrones y las VLDL (pasos 4 y 5). Las principales apoproteínas son AI y AII, y existen otras en menor proporción. Las HDL sirven como receptoras de lípidos, sobre todo del colesterol libre que recoge de diversos tejidos. En ellas, la enzima LCAT convierte el colesterol libre en éster y la lecitina en lisolecitina. Desde las HDL, los ésteres de colesterol pueden ser transferidos a otras lipoproteínas como tales o mediante transporte junto con pequeñas apoproteínas. Existen tres subtipos de HDL: las HDL_2, HDL_3 y HDL_c; las HDL_2 son probablemente las principales responsables de la existencia de la correlación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo de enfermedad coronaria, siendo mayor su concentración en mujeres que en varones. La lipasa hepática interviene en el metabolismo de los fosfolípidos y triglicéridos de las HDL, siendo el hígado y el riñón los principales órganos en que son catabolizadas. Cuando las lipoproteínas plasmáticas están elevadas o son anormales en su composición pueden ser recogidas por células «barredoras» de diversos tejidos (paso 8), produciendo xantomas, linfadenopatías, hepatosplenomegalia, etc.

3. Patrones de hiperlipoproteinemias

El diagnóstico se basa en la detección, en ayunas, de niveles elevados de triglicéridos y/o colesterol por encima del percentil 95 correspondiente a la edad y el sexo del paciente. La electroforesis de lipoproteínas sobre gel de agarosa ayuda a determinar la clase de lipoproteínas afectadas. Algunas hiperlipoproteinemias son *secundarias* a ciertas enfermedades. Así, por ejemplo, aumentan los triglicéridos en la obesidad, la diabetes, la nefrosis grave, la ingestión de alcohol, la administración de estrógenos, anticonceptivos, β-bloqueantes y tiazidas, el hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, etc. La hipercolesterolemia puede asociarse a hipotiroidismo, nefrosis, porfiria, enfermedad hepática obstructiva, dieta rica en colesterol, etc. Pero existen formas *primarias* en las que el aumento de lipoproteínas se debe a alteraciones en la síntesis y el metabolismo de los diversos componentes, tanto lipídicos como proteicos; estas alteraciones, cada vez más conocidas y mejor tipificadas en su alteración molecular, tienen una base genética y familiar.

Clásicamente, las hiperlipoproteinemias se clasifican en los tipos señalados en la tabla 55-2. Pero desde un punto de vista práctico, se pueden agrupar en las siguientes categorías:

a) Sólo hipercolesterolemia: se debe generalmente a aumento de los niveles de LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIa), aunque rara vez se asocia a aumento de HDL (hiperalfalipoproteinemia).

b) Combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: se debe con frecuencia a elevación de VLDL y LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIb).

c) Aumento de triglicéridos: si es moderado, suele deberse a aumento de VLDL (tipo IV), y si es intenso, a aumento de quilomicrones (tipo I), o aumento de quilomicrones y VLDL (tipo V), o aumento de beta-VLDL (tipo III).

Un mismo fenotipo lipoproteico puede deberse a varias alteraciones genéticas, pero en la clínica práctica, las determinaciones del colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol y electroforesis de lipoproteínas en plasma bastan para establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento. Debe tenerse presente que el aumento del LDL-colesterol y el descenso del HDL-colesterol son factores independientes de riesgo en relación con la enfermedad coronaria, y que los niveles de apo-AI (principal proteína de las HDL) y las apo-B (principal proteína de las LDL)

Tabla 55-2. Perfil de lípidos en las hiperlipoproteinemias

	I	IIa	IIb	III	IV	V
Triglicéridos	↑↑↑	N	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Colesterol	↑	↑↑	↑↑	↑	N/↑	↑
Quilomicrones	↑↑	↓	N	N/↑	N	↑
VLDL	N/↑	N	↑	↑[a]	↑↑	↑↑
LDL	↓↓	↑↑	↑	↑[a]	N/↓	↓
HDL	↓↓	N	N	N	N/↓	↓

[a] Existencia de VLDL y LDL anormales.

son aún mejores predictores de enfermedad coronaria que el HDL-colesterol o el LDL-colesterol.

4. Abordaje terapéutico

La acción inicial consiste en excluir y tratar todas las posibles causas de hiperlipidemia secundaria. En primer lugar, las enfermedades: enfermedad biliar, hipotiroidismo, enfermedad renal, anorexia nerviosa, mieloma, lupus eritematoso, porfiria, etc. En la diabetes mellitus, especialmente la de tipo 2 (v. cap. 54), se suele asociar además la hipertrigliceridemia, a veces en relación con un alto contenido de fructosa en la dieta; lo mismo sucede en el alcoholismo y en algunas lipodistrofias. En segundo lugar, la hiperlipidemia puede ser yatrógena: los corticoides y la ciclosporina elevan el colesterol; las tiazidas, los β-bloqueantes y algunos gestágenos y andrógenos no aromatizables pueden elevar los triglicéridos y reducir el colesterol de las HDL. Los estrógenos suelen elevar el colesterol de las HDL, pero también son capaces de provocar hipertrigliceridemia. Por consiguiente, debe hacerse lo posible por excluir o sustituir estos fármacos.

Una vez corregidas estas causas de dislipidemias secundarias, la acción terapéutica consiste, primero, en la intervención dietética, y si ésta resulta insuficiente o es previsible que lo sea, en la incorporación de fármacos. Esta intervención ha de hacerse en función de los niveles de lípidos y de la existencia o no de otros factores que han sido definidos como de riesgo. Los objetivos establecidos por el National Cholesterol Education Program de Estados Unidos (NCEP), la European Atherosclerosis Society y el Consenso Español se basan en la definición de cifras permisibles de LDL-colesterol, tanto para la intervención en forma de dieta como para la administración de fármacos. En la tabla 55-3 aparecen, por su fácil asimilación, los niveles de decisión definidos por el NCEP en 1993. Se refiere a los niveles de LDL-colesterol calculados mediante la fórmula de Friedenwald: LDL-colesterol = colesterol total – HDL-colesterol – (triglicéridos/5). Este mismo programa recomienda restar un factor de riesgo en el establecimiento del objetivo si el HDL-colesterol es superior a 65 mg/dl. Asimismo recomienda que a los pacientes diabéticos de ambos sexos se les considere en prevención secundaria, como si presentasen ya cardiopatía isquémica establecida.

Tabla 55-3. Niveles de colesterol (mg/dl) que hay que mantener como objetivo y que condicionan el tipo de terapéutica indicada[a]

	Objetivo que debe mantenerse	Tipo de terapéutica indicada	
		Dieta	Fármacos
Varón de menos de 35 años y mujer premenopáusica	< 190	> 190	> 220
+ 1 factor de riesgo	< 160	> 160	> 190
+ 2 o más factores de riesgo	< 130	> 130	> 150
Prevención secundaria	< 100	> 100	> 130
Necesidad de regresión	< 100	> 100	> 100

[a] NCEP, 1993.

El ajuste de la dieta ha de hacerse de acuerdo con patrones establecidos en el consumo diario de grasas, su riqueza en ácidos grasos insaturados, colesterol y calorías totales. La acción ha de estar dirigida a mantener el peso normal de acuerdo con la talla y la edad, y a corregir otros factores de riesgo. Por ello, todo tratamiento se debe iniciar estableciendo un régimen dietético apropiado que debe prolongarse al menos durante 3 meses, pero puede variar según la intensidad de la hipercolesterolemia. La tabla 55-3 indica los niveles de colesterol que hay que mantener como objetivo para cada circunstancia y las formas de tratamiento que hay que aplicar (dieta o fármacos) en razón de los niveles de colesterol alcanzados. Cifras de colesterol superiores a los 400 mg/100 ml son poco mejorables con dieta sola, por lo que se deberán añadir fármacos sin más demora.

El tratamiento dietético se basa, en esencia, en tres premisas fundamentales: *a)* reducir la ingestión de colesterol a < 300 mg/día, salvo en el caso de hipertrigliceridemias puras; para ello es bueno recordar que un huevo tiene 250 mg de colesterol y que una taza de leche normal tiene 32 mg; *b)* reducir la ingesta de grasas totales de forma que no supere el 30 % de las calorías totales diarias, y *c)* elevar por encima de 1 la relación entre ácidos grasos no saturados y saturados, porque se sabe que el predominio de los ácidos grasos saturados aumenta la concentración de colesterol. Una restricción dietética más exigente es poco práctica porque la comida pierde su atractivo y, a la larga, se fracasa. Sólo en casos especiales habría que reducir más la ingesta de grasa: 200 mg/día de colesterol y el 25 % de calorías totales en grasa, de las cuales sólo el 8 % corresponderá a saturadas.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la extraordinaria utilidad que tiene la reducción de las cifras de colesterol, sobre todo para evitar la progresión (aunque también para conseguir la regresión) de las lesiones ateroscleróticas de la enfermedad coronaria. La disponibilidad de fármacos con niveles muy aceptables de tolerabilidad, por lo que se pueden administrar de forma prolongada sin excesivos riesgos, como es el caso de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, ha permitido establecer su indiscutible papel como elementos terapéuticos en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Su uso se encuentra lógicamente más justificado.

En función del resultado final, los fármacos se pueden administrar de acuerdo con el esquema propuesto en la tabla 55-4.

Tabla 55-4. Abordaje terapéutico de los hiperlipoproteinemias

Hipercolesterolemia aislada
1. Dieta
2. Dieta + resinas
3. Dieta ± resinas ± inhibidores de la HMG-CoA-reductasa ± derivados del ácido fíbrico ± ácido nicotínico ± probucol

Aumento de colesterol y triglicéridos
1. Dieta
2. Dieta + derivados del ácido fíbrico
3. Dieta ± derivados del ácido fíbrico ± ácido nicotínico/acipimox ± inhibidores de la HMG-CoA-reductasa
4. Hiperlipidemias de tipo III: derivados del ácido fíbrico ± ácido nicotínico/acipimox

Elevación de triglicéridos
1. Dieta
2. Dieta + derivados del ácido fíbrico
3. Dieta + derivados del ácido fíbrico ± ácido nicotínico/acipimox ± aceites de animales marinos

B. RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

1. Características químicas

La **colestiramina** y el **colestipol** son resinas catiónicas formadas por polímeros, capaces de intercambiar el Cl^- de sus sitios de fijación al amonio cuaternario con otros productos ácidos, como los ácidos y las sales biliares. Las resinas son insolubles y no se absorben en el tubo digestivo; de ahí que, administradas por vía oral, tengan una especial capacidad de fijar sales biliares, impedir que éstas se reabsorban en el yeyuno y facilitar su eliminación por las heces.

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Aumentan considerablemente la eliminación de sales biliares, formadas a partir del colesterol. Esto altera el metabolismo del colesterol ya que debe compensar la pérdida diaria de sales biliares. En consecuencia, descienden los niveles plasmáticos de colesterol a pesar de que aumenta su síntesis en el hígado e intestino, descienden las LDL del plasma, y aumenta su catabolismo en los tejidos, quizá porque, al disponer las células de menos colesterol, aumente el número de receptores LDL (v. A, 2.3). Disminuyen también los depósitos tisulares de colesterol (xantelasma, etc.). El descenso de LDL se acompaña a veces de un aumento de VLDL y triglicéridos, sobre todo en pacientes con hipertrigliceridemia.

3. Características farmacocinéticas e interacciones

No se absorben en el tubo digestivo. Pueden alterar la absorción intestinal de muchos compuestos, en parte, por su capacidad fijadora de compuestos ácidos (ácido fólico y fármacos como anticoagulantes orales, digoxina, tiroxina, fenilbutazona, tiazidas) y, en parte, porque, al faltar las sales biliares, pueden entorpecer la absorción de compuestos lipídicos como las vitaminas liposolubles (A, D y K) y la digestión de las grasas. Se fijan también a las sales de hierro (v. caps. 4, I y 10).

4. Reacciones adversas

En primer lugar es preciso vencer la resistencia que puede ofrecer la ingestión de una gran cantidad de polvo con propiedades organolépticas no siempre agradables. Los modernos preparados son más aceptables, pero se ingieren mejor en suspensión con zumos de frutas. Además, pueden producir flatulencia, náuseas, estreñimiento (que cede con algún laxante suave), a veces diarrea o esteatorrea. Provocan también cuadros carenciales como consecuencia de los déficit vitamínicos antes indicados. A la vista de la interferencia en la absorción de otros productos, se debe administrar cualquier otra medicación 1 hora antes de la resina y dar suplementos vitamínicos por vía parenteral. Dosis de 1 o 2 tomas/día son aceptables para muchos pacientes y pueden constituir la base de una asociación eficaz con otros fármacos, como las estatinas.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) En las hipercolesterolemias. Las resinas son útiles en las hiperlipoproteinemias de tipo II. En la hipercolesterolemia familiar heterocigota llegan a reducir el colesterol de las LDL el 20 % con dosis máximas, pero en formas menos graves pueden conseguirse mayores descensos con menos dosis. Pueden darse en combinación con otros productos. La dosis diaria de colestiramina es de 20-25 g, en 2-3 tomas al día, preferiblemente con las comidas; conviene empezar con dosis menores. La dosis máxima es de 32 g/día. La dosis diaria de colestipol es de 15 g repartida en 3 tomas; la dosis máxima es de 30 g/día.

b) En enfermedad digestiva (cap. 45, IV). En algunas hepatopatías biliares, las sales biliares se acumulan en la piel y producen un picor intensísimo. Las resinas reducen los depósitos hasta hacer desaparecer el picor o reducirlo sustancialmente; su acción no es inmediata, pero es posible ajustar bien la dosis.

Tras resecciones amplias de intestino delgado y ante la ausencia del sitio de reabsorción de las sales biliares, éstas llegan en excesiva cantidad al colon, donde estimulan el peristaltismo y producen diarrea. Las resinas, al fijar las sales biliares, evitan la acción irritante.

C. INHIBIDORES DE LA HMG-CoA-REDUCTASA: ESTATINAS

Dos productos naturales, la mevastatina y la lovastatina, obtenidas del *Penicillium citrinum* y del *Aspergillus terreus*, respectivamente, tienen una estructura muy parecida a la de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (fig. 55-2), que es el precursor inmediato del ácido mevalónico y éste, a su vez, precursor fundamental para la síntesis de colesterol. Demostrada su capacidad de inhibir la síntesis de colesterol, la mevastatina no pudo ser utilizada en la clínica por su toxicidad; sí, en cambio, la **lovastatina** que en su estado natural como lactona demostró ser un profármaco que en el hígado se transforma por hidrólisis en un hidroxiácido activo. De la lovastatina se obtuvieron un derivado metilado, la **simvastatina,** también una lactona inactiva transformable en hidroxiácido activo, y otro hidroxilado y activo, la **pravastatina** (fig. 55-2). Posteriormente se han sintetizado la **fluvastatina** y la **atorvastatina.** Para simplificar, han recibido el nombre abreviado de **estatinas.**

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El hígado es el sitio principal de síntesis de lipoproteínas y del catabolismo de las LDL; más de tres cuartas partes del depósito total de colesterol es de origen endógeno y de él se producen en el hígado dos tercios, a partir de la HMG-CoA que se convierte en ácido mevalónico por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de colesterol. Por la analogía de la lovastatina y sus congéneres con la HMG-CoA, se convierten en eficaces inhibidores competitivos y reversibles de la enzima. De hecho, la afinidad de la lovastatina y la simvastatina por la HMG-CoA-reductasa *in vitro* es 6.250 y 13.000 veces mayor, respectivamente, que la de su sustrato natural. En consecuencia, reducen la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y disminuyen su depósito celular.

Puesto que la cantidad de colesterol intracelular guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de los receptores celulares para las LDL, la reducción de la concentración intracelular de colesterol provocada por estos inhibidores ocasiona la estimulación de la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de las células hepáticas. Estos receptores cumplen la función de captar en las células hepáticas no sólo a las LDL sino también a sus precursores, las VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen las LDL. Cuantas más VLDL y sus remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por lo tanto, el aumento de receptores LDL inducido por los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa no sólo reduce la síntesis hepática de colesterol y su disponibilidad para incorporarse a las LDL sino que, por un mecanismo indirecto, aumenta el catabolismo de las VLDL y sus remanentes, y reduce por consiguiente el número de moléculas que deberían convertirse en LDL. La acción sobre las VLDL explica, a su vez, la reducción de menor grado y más inconstante que las estatinas producen en los triglicéridos.

Sin duda, el hígado es el órgano diana por excelencia de las estatinas, pero la inhibición mantenida y duradera de la HMG-CoA-reductasa podría comprometer seriamente la síntesis y las funciones del colesterol presente en las células extrahepáticas, incluida la síntesis de esteroides. La gran capacidad del hígado por extraer las estatinas durante el primer paso tras su absorción intestinal (con lo que es bajo su nivel alcanzado en el resto de los tejidos) y los fenómenos de compensación que se desarrollan en las células extrahepáticas hacen que la reducción del colesterol en éstas sea irrelevante y mantengan el nivel suficiente para llevar a cabo sus funciones normalmente. No se ha apreciado efecto alguno sobre la esteroidogénesis y la síntesis de las correspondientes hormonas.

En efecto, el bloqueo de la síntesis de colesterol y la reducción de su captación, porque disminuye el nivel plasmático y porque aumentan los receptores LDL, estimulan la transcripción de la HMG-CoA-reductasa y su presencia y función intracelulares como mecanismo compensatorio. En las células de los tejidos, por el restablecimiento del nivel intracelular de colesterol, además, vuelve a disminuir la síntesis de receptores LDL. De este modo se restablece de alguna manera el equilibrio.

En el hígado también se presentan estos fenómenos de compensación, que pueden explicar el hecho de que la acción estable de las estatinas sobre el nivel plasmático de colesterol tarde unas 4-6 semanas en alcanzarse, cuando, siendo la semivida del LDL-colesterol de 3-4 días, se debería tardar 2 semanas en alcanzar el nuevo nivel estable a partir de la iniciación de la inhibición. Sin embargo, la acción de las estatinas en el hígado es masiva por su elevada presencia. Además, el hepatocito es la única célula que posee la enzima 7α-hidroxilasa que transforma el colesterol en sales biliares para su excreción por la bilis (v. cap. 45). El aumento de receptores LDL en el hígado inducido por las estatinas estimula la captación de colesterol y su transformación en sales biliares, con lo que hay una pérdida neta de colesterol, insuficientemente compensada por los mecanismos antes expuestos. Por ello el colesterol total y el LDL-colesterol bajan, aunque tarden más tiempo del teóricamente calculado.

Todas las estatinas reducen el LDL-colesterol en no menos del 20-35 % y algo más en ocasiones y según la dosis ya que el efecto es dosis-dependiente, y a veces es tanto mayor cuanto más alto es el nivel basal de colesterol. Esta reducción es clínicamente importante porque consigue disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad coronaria en el 30-35 %. La potencia de las diversas estatinas es diferente.

Para conseguir un descenso significativo del LDL-colesterol bastan 5 mg de atorvastatina o simvastatina, de 10 a 20 mg de pravastatina o lovastatina y de 20 a 40 mg de fluvastatina. Si se debe obtener un descenso del 35 % o más, se necesitan 10-20 mg de atorvastatina, 20-40 mg de simvastatina u 80 mg de lovastatina. Con dosis de 40-80 mg de atorvastatina se pueden conseguir descensos hasta del 60 %. En cualquier caso, en la práctica puede resultar difícil elegir una de ellas y no son pocos quienes piensan que el factor más decisivo debe ser el precio total, sobre todo si llegan a asumir el papel preventivo que de ellas se demanda como profilácticos de la enfermedad aterosclerótica.

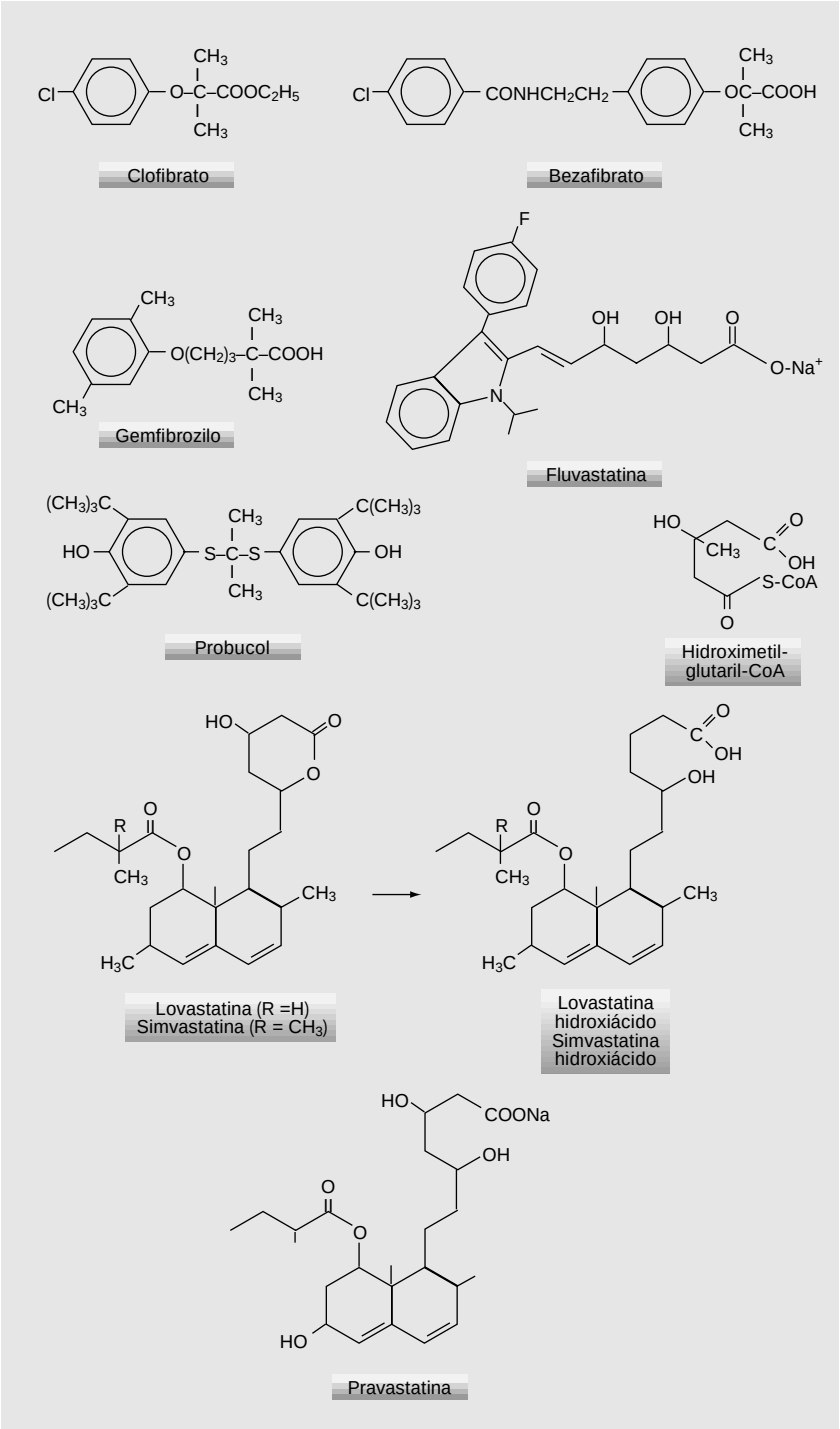


Fig. 55-2. Estructura de fármacos hipolipoproteinemiantes.

Reducen también los niveles de triglicéridos y VLDL-colesterol, en grado más variable (10-30 %), inconstante y no proporcional a la dosis. Puesto que también se necesita colesterol para sintetizar VLDL, su menor disponibilidad repercute en un peor ensamblaje y excreción de las VLDL. Además, el aumento de receptores VLDL, antes señalado, incrementa su metabolización. Por último, los receptores LDL también reconocen las apo-B y E presentes en las VLDL, lo que también contribuye al mayor reconocimiento de éstas y su captación. Es posible que la atorvastatina sea particularmente eficaz en reducir los triglicéridos. También se ha descrito que las estatinas reducen en grado diverso las apo-B, CII, CIII y E.

Es muy probable que buena parte de la actividad hipolipemiante de las estatinas redunde en su capacidad de reducir la lesiones ateroscleróticas de ciertos vasos, muy

en particular las coronarias. De hecho, consiguen reducir la velocidad de progresión de las lesiones ateroscleróticas y, en ocasiones, incluso invertir el estrechamiento de los vasos coronarios. Se discute la acción que pueden ejercer sobre la íntima de los vasos y de sus células musculares lisas, favoreciendo su estabilidad y reduciendo el riesgo de rotura de la placa. La reducción de colesterol puede repercutir en una reducción de la actividad agregante plaquetaria y fibrinogénica. Todos estos efectos repercuten favorablemente en la evolución de los enfermos con aterosclerosis coronaria.

2. Propiedades farmacocinéticas

La fluvastatina se absorbe casi por completo (tabla 55-5), mientras que las demás estatinas lo hacen parcialmente. La extracción hepática de fluvastatina durante el primer paso depende de la dosis y varía del 50 al 80 %; la de la pravastatina es claramente menor. A diferencia de las formas activas (hidroxiácidos), las lactónicas de la simvastatina y la lovastatina atraviesan la barrera hematoencefálica. La unión a proteínas es muy alta en general, a excepción de la pravastatina. La semivida de eliminación es baja, de 1 a 3 horas, para todos menos para la forma no metabolizada de atorvastatina que es de 14 horas, y alcanza las 20-30 horas si se considera la semivida de inhibición de la HMG-CoA-reductasa.

El metabolismo hepático es muy intenso. Todas las estatinas son metabolizadas por isozimas del citocromo P-450: la CYP2C9 para la fluvastatina, y la CYP3A4 (y en menor grado, la CYP2C9 y la CYP2D6) para las demás. Téngase presente que la CYP3A4 metaboliza varios fármacos (ciclosporina, eritromicina, imidazoles y etinilestradiol), lo que puede provocar interacciones importantes. Los metabolitos se eliminan por orina y bilis en proporciones variables. En el caso de la atorvastatina, la hidroxilación origina metabolitos activos que contribuyen en alto grado a prolongar la inhibición de la HMG-CoA-reductasa.

3. Reacciones adversas e interacciones

La tolerabilidad de las estatinas es muy alta, según se ha podido comprobar en los ensayos clínicos realizados en varios miles de personas que las han recibido durante más de 5 años, con el fin de comprobar su eficacia en la prevención de enfermedades cardiovasculares (v. 4). En conjunto se toleran mejor que las resinas o el ácido nicotínico. Pueden producir molestias gastrointestinales, aumentos ocasionales de creatín-fosfocinasa, miopatías (0,1 %), rabdomiólisis, miopatía mitocondrial y dermatomiositis. Pueden elevar las transaminasas hepáticas (AST y ALT) hasta más de 3 veces por encima de su nivel normal (1-2 %, sin que se acompañe de colestasis o de hepatitis, pero conviene vigilar la función hepática de manera periódica).

De las posibles interacciones con otros fármacos, las resinas suelen reducir la absorción de las estatinas, por lo que se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 4 horas entre la administración de ambas. En pacientes trasplantados, la ciclosporina aumenta la semivida de las estatinas, no tanto por interferir en el metabolismo sino en el proceso de excreción biliar; el aumento de estatinas en plasma aumenta el riesgo de rabdomiólisis y esto puede ocurrir al asociar lovastatina con gemfibrozil, niacina, eritromicina o ciclosporina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no alteran la cinética de las estatinas.

4. Aplicaciones terapéuticas

Reducen de manera constante los niveles plasmáticos del colesterol total y del LDL-colesterol en proporción a la dosis utilizada; los primeros efectos se aprecian ya en

Tabla 55-5. Características farmacocinéticas de las estatinas

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Absorción (%)	30	60-85	35	98	?
Efecto del alimento sobre absorción (% de AUC)	↑ 50	=	↓ 30	↓ 15-25	↓ 13
Fijación a proteínas (%)	≥ 95	95-98[a]	≥ 45	≥ 99	≥ 98
Extracción hepática (% de dosis absorbida)	≥ 70	≥ 80	45	≥ 70	?
Paso de la BHE	Sí	Sí	No	No	?
$t_{1/2}$ (h)	3	1,9[b]	3	1,2	14[c]
Excreción renal (%)	30	13	60	6	< 2
Enzima metabólica	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A	CYP2C9	CYP3A4 (metabolitos activos)

[a] Para producto original y metabolito β-hidroxiácido.
[b] Para el principal metabolito activo.
[c] Para la atorvastatina sola.
AUC: área bajo la curva; ↑↓: aumento o reducción porcentual.

una semana, pero el máximo efecto tarda en aparecer entre 4 y 6 semanas, por las razones antes expuestas (v. 1). La eficacia es similar a la de la colestiramina a la dosis de 16-24 g/día. Es menor y menos constante la reducción de los triglicéridos; pueden aumentar ligeramente el HDL-colesterol. La acción hipocolesterolemiante puede ser incrementada mediante asociación con los otros fármacos que también la producen, ya que actúan por mecanismos distintos. Se consideran dosis diarias equivalentes: 15 mg de simvastatina, 20 mg de pravastatina, 30 mg de lovastatina, 40 mg de fluvastatina y 20-40 mg de atorvastatina; estos datos, sin embargo, no son totalmente precisos. En la elección del producto se considerarán diversos factores, incluido el precio.

El impacto de la acción hipocolesterolemiante de las estatinas proviene de los datos favorables obtenidos en estudios a gran escala, en los que se ha demostrado su capacidad para reducir en grado variable, pero de forma incontestable, la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, tanto en estudios de prevención primaria (pacientes con hipercolesterolemia sin síntomas de enfermedad coronaria), como en estudios de prevención secundaria (pacientes con hipercolesterolemia con sintomatología coronaria), o en estudios de regresión (de las lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias y carótidas) (ensayos multicéntricos 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, PLAC I, PLAC II, REGRESS, KAPS, etc.).

Son también eficaces para reducir la hipercolesterolemia secundaria asociada a la diabetes, enfermedad renal, trasplante cardíaco e hipertensión. En la hipercolesterolemia familiar homocigótica, su eficacia es más variable porque se aprecia carencia de receptores LDL; dosis muy altas de atorvastatina (80 mg/día) han conseguido reducir el colesterol el 30 %, pero se necesitan otros métodos complementarios para conseguir un efecto suficiente.

D. ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

Es una vitamina hidrosoluble (v. cap. 59) que, a dosis suprafisiológicas, posee efectos vasodilatadores y actúa sobre las lipoproteínas plasmáticas. Con el fin de retrasar su absorción y conseguir así que su acción sea más duradera y que produzca menos enrojecimiento y molestias, se han obtenido algunos ésteres de interés: **nicotinato de xantinol, nicotinilalcohol, nicoclonato, nicotinato de inositol.** Estos compuestos liberan en el organismo el ácido nicotínico. Un nuevo derivado es el **acipimox.**

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

A dosis elevadas, el ácido nicotínico reduce los triglicéridos del plasma y el colesterol de las VLDL el 40 %, disminuye el colesterol de las LDL el 20 % y eleva el colesterol de las HDL el 20 %. En conjunto, pues, disminuye tanto los triglicéridos como el colesterol.

El ácido nicotínico reduce la producción y la secreción hepáticas de VLDL y, por consiguiente, la producción de LDL. Esto al parecer se debe a los siguientes mecanismos: *a)* inhibición del sistema lipasa intracelular en el tejido adiposo, lo que reduce el flujo de ácidos grasos hacia el hígado; *b)* disminución de la incorporación de aminoácidos en las apolipoproteínas de las VLDL; *c)* aumento del aclaramiento de las VLDL por acción de la lipoproteín-lipasa; *d)* al movilizarse el colesterol de los tejidos, aumenta su eliminación por la bilis, pero, además, parece que existe una inhibición directa de la síntesis hepática de colesterol, lo que estimula la captación hepática de LDL, y *e)* reducción de la velocidad catabólica de HDL, con aumento de las HDL_2 y del colesterol HDL.

2. Propiedades farmacocinéticas

Presenta una buena absorción oral. El efecto biológico comienza a las 2 horas y dura unas 4 horas, seguido de rebote con aumento de ácidos grasos libres, por lo que debe administrarse de forma que el efecto permanezca constante. La semivida plasmática es de unos 45 min. Se elimina por orina en forma libre y en forma metabolizada. Algunas de estas características son diferentes con los compuestos homólogos, ya que se retrasa la absorción y se alarga la semivida.

3. Reacciones adversas

Puesto que se requieren dosis altas y mantenidas para conseguir un buen efecto hipolipoproteinemiante, son frecuentes las reacciones adversas que obstaculizan el buen cumplimiento terapéutico. La más frecuente es la vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor; esta reacción se debe a la liberación de prostaglandinas, por lo que se previene con ácido acetilsalicílico, 300 mg por día; se produce taquifilaxia a este efecto. Produce también prurito, erupciones cutáneas, sequedad de boca, pigmentación de la piel, náuseas y molestias gastrointestinales (dolor gástrico y diarrea) que disminuyen si se toma con alimento.

Puede provocar alteraciones hepáticas con leve aumento de transaminasas y fosfatasas; este efecto es reversible y evitable si se aumenta la dosis paulatinamente (unos 2,5 g al mes). En ocasiones produce hiperglucemia y agravamiento de la diabetes e hiperuricemia de escasa trascendencia clínica, excepto en casos de gota. Está contraindicado si existe úlcera péptica, gota, diabetes o enfermedad hepática.

4. Aplicaciones terapéuticas

Es eficaz en el tratamiento de las hipercolesterolemias puras o combinadas (tipos II, III, IV y V), como complemento de una dieta apropiada. En ocasiones puede completar la acción de un secuestrador de ácidos biliares. En la hipercolesterolemia familiar heterocigota la dosis es de

6-7,5 g/día por vía oral, mientras que en las otras hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias la dosis es de 1,5-3,5 g/día. Se debe empezar a la dosis de 100 mg, 3 veces al día con las comidas, para aumentar muy gradualmente hasta una dosis de 1 g, 3 veces al día; la dosis máxima es de 3 g.

En cuanto a los preparados de tipo éster, las dosis son: **nicotinato de xantinol,** 200-400 mg, 3 al día; **nicotinato de inositol,** 250-500 mg, 3 al día; **nicotinato de tocoferol,** 100-200 mg, 3 al día y **nicoclonato,** 250 mg 4 al día.

5. Acipimox

Es un derivado del ácido nicotínico que posee una actividad antilipolítica muy elevada en el adipocito, por lo que reduce la liberación de ácidos grasos libres. Carece de actividad sobre la lipoproteín-lipasa.

Se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de eliminación más prolongada que la del ácido nicotínico. Es excretado por la orina sin modificar.

El acipimox es activo en las hiperlipoproteinemias combinadas, en las que puede llegar a reducir las VLDL hasta el 50 % y provocar elevación del colesterol HDL entre el 10 y el 20 %; en cambio reduce el colesterol de las LDL muy ligeramente. Por ello se emplea en las hipertrigliceridemias puras y no está contraindicado en la diabetes mellitus. La dosis es de 250 mg, 3 veces al día.

E. DERIVADOS DEL ÁCIDO FENOXIISOBUTÍRICO

1. Características químicas

El primero de la serie es el **clofibrato,** éster etílico del ácido clorofenoxiisobutírico, que es hidrolizado por esterasas en cuanto se absorbe para liberar el ácido fíbrico, activo. El **etofibrato,** el **binifibrato,** el **clofibrato de etofilina** y la **plafibrida** son derivados que liberan, igualmente, el clofibrato una vez absorbidos; algunos de ellos, como el etofibrato y el binifibrato, son ésteres con moléculas de ácido nicotínico.

Compuestos de estructura análoga, pero diferente de la del ácido fíbrico son el **bezafibrato,** el **fenofibrato** y el **gemfibrozilo** (fig. 55-2).

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Todos estos fármacos reducen principalmente los triglicéridos del plasma, entre el 10 y el 40 %, y en mucho menor grado y de forma más inconstante el colesterol. Esto se aprecia en un notable descenso de las VLDL, una disminución menor o nula de las LDL (según el tipo de hiperlipoproteinemia) y, a veces, un aumento de las HDL. Existen algunas diferencias entre ellos. El bezafibrato y el fenofibrato consiguen mayores reducciones de las VLDL y las LDL, y el bezafibrato y el gemfibrozilo mayores aumentos de las HDL; los efectos de estos compuestos pueden ser más pronunciados que los del clofibrato.

Los fibratos se caracterizan por estimular el llamado receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), un receptor nuclear de tipo II que pertenece a la familia de los receptores tiroideo, del ácido retinoico y de la vitamina D (v. cap. 3, VI y cap. 54, III, C, 1). La estimulación del PPAR consigue la regulación de genes de varias enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como son las VLDL, incrementando la hidrólisis de triglicéridos y el catabolismo de las VLDL.

En efecto, los fibratos estimulan el gen y la consiguiente actividad de la lipoproteín-lipasa (v. I, 2) que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL, incrementando así su catabolismo; inhibe la expresión del gen de la apo-C-III, una apoproteína que inhibe la hidrólisis de triglicéridos. Además, los fibratos estimulan la expresión de los transportadores de ácidos grasos FATP y FAT y, consiguientemente, la captación de dichos ácidos grasos por parte del hepatocito; al mismo tiempo, los fibratos incrementan la actividad de la acil-CoA-sintetasa que regula la esterificación intracelular de los ácidos grasos libres; dificulta, por lo tanto, su salida y les permite ser utilizados en procesos catabólicos (β-oxidación) y anabólicos. En consecuencia, quedan menos ésteres acil-CoA disponibles para ser utilizados en la síntesis de triglicéridos. La reducción de la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa y de la sintasa de ácidos grasos hará descender la síntesis de ácidos grasos y su disponibilidad para la síntesis de triglicéridos. Por último, los activadores de peroxisomas estimulados por los fibratos no sólo aumentan la β-oxidación y reducen la síntesis de triglicéridos, sino que también reducen la producción de apo-B y VLDL. En consecuencia, se suman la menor producción de VLDL con el aumento del catabolismo en las partículas ricas en triglicéridos.

La acción de los fibratos sobre el PPAR tiene una última consecuencia: aumentar en grado variable los niveles plasmáticos de HDL y sus principales constituyentes, las apo-AI y apo-AII.

Además de actuar sobre las lipoproteínas del plasma, el clofibrato reduce el fibrinógeno y la viscosidad del plasma, mejora la fibrinólisis y reduce la adhesividad plaquetaria; además, el bezafibrato mejora la tolerancia a la glucosa y el fenofibrato reduce el ácido úrico. Todos ellos favorecen la eliminación de colesterol en la bilis e incrementan el índice litogénico, con aumento potencial en la incidencia de litiasis biliar.

3. Características farmacocinéticas

El clofibrato y el bezafibrato son profármacos que se hidrolizan por esterasas originando, respectivamente, el ácido clofíbrico y el ácido fenofíbrico. La absorción de los productos activos por vía oral es buena, con alta biodisponibilidad (tabla 55-6). Destacan su intensa unión a proteínas y su capacidad para desplazar otros fármacos (p. ej., anticoagulantes orales). Aunque todos sufren cierto grado de metabolización hepática, son excretados por orina en forma activa en proporción diversa, suficiente para que sus semividas de eliminación aumenten si existe insuficiencia renal (tabla 55-6) .

4. Reacciones adversas e interacciones

Las más corrientes son las molestias gastrointestinales. Está comprobada la capacidad litogénica, que hace duplicar la incidencia de la enfermedad biliar. Esta capaci-

Tabla 55-6. Características farmacocinéticas de los derivados del ácido fíbrico

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l)	Unión a proteínas (%)	Eliminación urinaria (%)	Dosis (mg/día)
Bezafibrato	100	2	17	94-96	50	600
Clofibrato	> 95	18-25 (ácido clofíbrico)	7-14	92-97	50	2.000
Fenofibrato		19-26 (ácido fenofíbrico)	61	99	¿30?	300-500
Gemfibrozilo	100	1,5	—	95	60	900-1.200

dad fue demostrada particularmente en el caso del clofibrato ya que se realizaron estudios de duración muy larga para comprobar su propiedad profiláctica sobre la cardiopatía coronaria; con los demás preparados, aunque se tiene menos experiencia, también se aprecia un incremento del índice litogénico y se han descrito casos de litiasis biliar. En el mencionado estudio profiláctico también se observó que el clofibrato aumentó la mortalidad por causas no cardiovasculares, de origen muy diverso (no necesariamente biliar). Por ello, su uso ha decaído notablemente en favor de los nuevos derivados.

Todos ellos producen un síndrome miosítico reversible, con aumento de la creatín-fosfocinasa, con mayor incidencia en enfermos con insuficiencia renal (quizá relacionado con un excesivo aumento de los niveles plasmáticos). Pueden provocar otras reacciones, como manifestaciones alérgicas, debilidad, impotencia y alopecia.

Pueden potenciar las acciones de los anticoagulantes orales y las sulfonilureas.

5. Aplicaciones terapéuticas

Siempre como acción complementaria a la dieta, son particularmente útiles en las hiperlipoproteinemias de los tipos III y IV, y en ocasiones en las del tipo II. No son útiles en las hipertrigliceridemias que cursan con quilomicronemia primaria por déficit congénito de lipoproteín-lipasa.

Las dosis son: bezafibrato, 600-800 mg/día, o una o dos tomas diarias de la forma retardada; binifibrato, 600 mg tres veces al día, o 550 mg de la forma retardada en una sola toma; clofibrato, 1,5-2 g/día en una o dos tomas; fenofibrato, 300-400 mg/día en tres tomas; gemfibrozilo, 600-1.800 mg/día. El bezafibrato y el gemfibrozilo parece que son más eficaces si se toman después de la cena.

F. OTROS HIPOLIPEMIANTES

1. Probucol

Es un bifenol azufrado que reduce selectivamente los niveles de colesterol sin afectar los triglicéridos (fig. 55-2). Reduce tanto las LDL como las HDL e incluso a éstas en mayor proporción, lo que requiere vigilancia por cuanto desplaza un factor de protección. Su mecanismo de acción aún no está plenamente aclarado. Parece que inhibe la oxidación de las lipoproteínas, lo que disminuye su aterogenicidad. Puede actuar directamente sobre las moléculas de LDL circulantes, modificando el contenido lipídico de las lipoproteínas. De hecho, permite la regresión de lesiones ateroscleróticas y xantomas en modelos experimentales. Reduce también la síntesis de las apo-AI y apo-AII.

Se absorbe de forma lenta e incompleta en el tracto gastrointestinal (2-8 %), si bien la absorción mejora al ser administrado con alimentos; existe una gran diferencia en la absorción entre individuos distintos. Tarda mucho tiempo en alcanzar niveles estables (3-4 meses) y se acumula en la grasa. Se elimina en buena parte por la bilis y permanece mucho tiempo en el organismo después de suspendido el tratamiento.

Como reacciones adversas, las más frecuentes son las molestias gastrointestinales (flatulencia, dolor abdominal y diarrea), de carácter pasajero; se ha descrito eosinofilia, aumento del tiempo QTc en el ECG, mal aliento, cefalea, mareo e incrementos pasajeros de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Se puede emplear en hipercolesterolemias, particularmente las del tipo IIa y IIb, a razón de 500 mg, 2 veces al día; puede ser útil asociarla a otros productos.

2. Estrógenos

Datos del NECP, antes mencionado (v. I, A, 4), indican que el 30-35 % de mujeres mayores de 55 años tendrían que ser tratadas con fármacos hipocolesterolemiantes, a tenor de las normas recomendadas de acuerdo con los niveles de colesterol (tabla 55-3). Bastaría una reducción del 15 % en los niveles de LDL-colesterol para que no fuera necesario recurrir a dichos fármacos en unos dos tercios de estas mujeres.

En estas circunstancias es recomendable la administración de estrógenos por vía oral; por ejemplo, estrógenos conjugados (v. cap. 50) a la dosis de 0,625 mg/día. Reducen el LDL-colesterol y elevan el HDL-colesterol, probablemente porque aumentan la síntesis hepática de receptores LDL, con el consiguiente aumento del catabolismo de LDL. Por este motivo, la acción del estrógeno

oral es superior a la administrada por otras vías, ya que alcanza el hígado en mayor proporción. En caso necesario, deberá asociarse una estatina que incrementará la acción de los estrógenos.

3. Inhibidores de la esterificación del colesterol

El colesterol es esterificado intracelularmente mediante la acción de la enzima acil-CoA-colesterol-O-aciltransferasa (ACAT), la cual se halla en numerosos tejidos entre los que se encuentran el hígado, la mucosa intestinal y la pared arterial. Es posible que intervenga en procesos muy variados implicados en la patogenia de la aterosclerosis, como la absorción del colesterol, la secreción de sus ésteres en el hígado para formar las lipoproteínas y la acumulación de ésteres en las células de la pared arterial. En la actualidad se están ensayando diversos inhibidores de la ACAT para valorar su eficacia hipolipidémica y antiaterosclerótica.

4. Combinaciones de fármacos

Cuando los niveles de colesterol son altos (p. ej., LDL-colesterol > 200 mg/dl), es preferible asociar dos fármacos hipocolesterolemiantes que actúen por mecanismos diferentes, en lugar de administrar dosis altas de uno solo, con el fin de aumentar la eficacia y disminuir el riesgo. Es útil la asociación de un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con una resina y, si ésta no es tolerada, con probucol o con niacina. En casos graves que presentan niveles de LDL-colesterol superiores a 250-300 mg/dl será necesaria la combinación de tres y hasta cuatro productos, según la tolerancia. Debe vigilarse especialmente la asociación de fibratos con inhibidores de la HMG-CoA-reductasa porque se puede potenciar la aparición de miopatías.

Si hay un gran aumento de triglicéridos y colesterol, no bastará la administración única de un derivado fíbrico sino que será necesario asociarlo a un hipocolesterolemiante; por su relativa inocuidad, se están imponiendo los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, si bien las resinas o la niacina también son eficaces.

II. CONTROL DE LA OBESIDAD

1. Planteamiento del problema

La terapéutica anorexiante se plantea como un medio de reducir el apetito, cuando es necesario reducir la ingesta de comida para disminuir el peso de una persona. Esto significa que la obesidad se considera un elemento negativo para la salud, por cuanto puede contribuir a la morbididad y mortalidad de enfermedades, como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes no dependiente de insulina, las hipertrigliceridemias, la insuficiencia respiratoria, etc. Además, puede restringir la actividad física en tal grado que interfiera la realización del ejercicio mínimamente recomendable. No es de desdeñar, tampoco, el problema psicológico que puede plantear en personas pendientes de su propia imagen, sobre todo en una sociedad que prima estéticamente la delgadez, como es la occidental en la era actual.

El aumento de peso significa que la entrada de material energético es superior a su consumo, es decir, la obesidad responde a un exceso calórico mantenido. Pero es evidente que la misma ingesta calórica en personas que realizan igual grado de ejercicio llegan a producir efectos distintos sobre el peso: unas engordan y otras no; esto se debe a que la eficiencia metabólica es genéticamente distinta. Se ha propuesto que la eficiencia es mayor en los obesos que en los delgados, pudiendo eliminar estos últimos una mayor fracción energética en forma de calor.

Pero, además de las diferencias individuales en la eficiencia metabólica, existen otros factores que influyen poderosamente en la intensidad con que cada individuo ingiere el material energético; así por ejemplo, las influencias educacionales, el ejercicio físico, los valores culturales relacionados con la comida y su rito, la fácil disponibilidad de abundante comida y un complejo número de factores psicológicos que acompañan al hábito dietético, sean considerados en sí mismos o como reacción a frustraciones personales de otro tipo. Algunos de estos elementos adquieren en muchas personas tal carácter primordial que impiden que la restricción voluntaria de comida dure el tiempo necesario para conseguir un adelgazamiento suficiente. Finalmente, cabe admitir la existencia de diferencias individuales en el grado en que intervienen los mecanismos que regulan las sensaciones de hambre y saciedad, lo que originará que la oferta energética dure más o menos tiempo antes de que se expresen las señales de autocontrol en forma de saciedad.

Sean cuales fueren los mecanismos implicados, cuando el paciente acude al médico a causa de su obesidad, o éste advierte sobre la necesidad de adelgazar para reducir riesgos, los hábitos personales y ambientales en materia de alimentación y de ejercicio físico suelen estar ya firmemente establecidos. Reducir en estos casos la ingestión de alimentos representa un durísimo esfuerzo para el paciente, que se ve privado de uno de sus placeres más gratificantes (como comer y, en particular, determinados ingredientes: salsas, pan y dulces) para conseguir en ocasiones resultados cuantitativos escasos.

En estas condiciones, los fármacos anorexiantes actuales desempeñan un papel muy secundario, ya que se limitan a reducir el apetito en grado moderado y, a menudo, durante un tiempo muy limitado. No cambian la conducta que origina obesidad. Si a ello se suma la frecuencia de reacciones adversas que producen, se puede concluir que el médico debe ser reacio a prescribir anorexiantes, debe hacerlo sólo a personas adultas y responsables, y considerarlo sólo un simple (y con frecuencia, escaso) apoyo de medidas más útiles, como la restricción

calórica inteligentemente planificada, el ejercicio físico y la modificación de conducta. Unas veces, los anorexiantes ayudarán más en las primeras semanas del tratamiento, cuando el enfermo sufre la mayor sensación de hambre, mientras que otras veces pueden mostrar mayor eficacia más adelante cuando, a pesar de mantener la restricción de la dieta, la velocidad de reducción del peso disminuye, parece que ya no se consigue nada y la moral de la persona flaquea.

2. Control de la ingesta y la saciedad

2.1. Centros de integración

Los estudios fisiológicos más tradicionales señalaban al hipotálamo como el centro de integración de la conducta relacionada con la ingestión de comida. Basándose en métodos clásicos de lesión y de estimulación, se propuso la existencia de un centro hipotalámico ventromedial como centro de la saciedad, ya que su lesión en animales producía hiperfagia y obesidad, y un centro hipotalámico lateral o centro del hambre o de iniciación de la ingesta, porque su lesión producía hipofagia o afagia (fig. 55-3).

En la conducta relacionada con la ingestión y la interrupción de la comida deben intervenir factores muy variados: estímulos plurisensoriales de origen externo, de carácter estimulador e inhibidor; la acción endógena y el nivel plasmático de los diversos nutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas); el estado hormonal desencadenado por las variaciones de nivel de dichos nutrientes; estímulos propioceptivos de origen visceral y de naturaleza tanto mecánica como química; influencia de núcleos nerviosos telencefálicos y troncoencefálicos, activados o inhibidos de acuerdo con las funciones en que intervienen. Todo este complejo y variable conjunto de estímulos metabólicos y nerviosos, vehiculados por vía humoral y nerviosa, incide sobre las estructuras hipotalámicas, las cuales lo integran e interpretan, traduciéndolo en una forma de conducta que se ajusta a las necesidades metabólicas y nutritivas. Esta conducta se expresa, igualmente, en forma compleja, que incluye actividad voluntaria, actividad estereotipada, actividad vegetativa y actividad neuroendocrina; buena parte de su expresión implica la actividad de sistemas neurológicos relacionados con formas de conducta dirigidos al mantenimiento de la especie.

2.2. Sistemas neuroquímicos

Desde el punto de vista farmacológico, interesa más conocer el carácter neuroquímico de los mecanismos que modifican la actividad de estos núcleos hipotalámicos, para así influir sobre ellos en un sentido o en otro. El conocimiento creciente de los sistemas monoaminérgicos y peptídicos que operan a este nivel permite emitir hipótesis cuya aceptación es cada vez más generalizada (fig. 55-3).

En el propio hipotálamo se admite la existencia de una influencia α_2-noradrenérgica inhibidora sobre las neuronas del núcleo paraventricular, relacionado con la saciedad. La acción noradrenérgica, pues, constituiría el elemento iniciador de la ingestión de comida, especialmente de carbohidratos y de ingesta calórica diaria total; su activi-

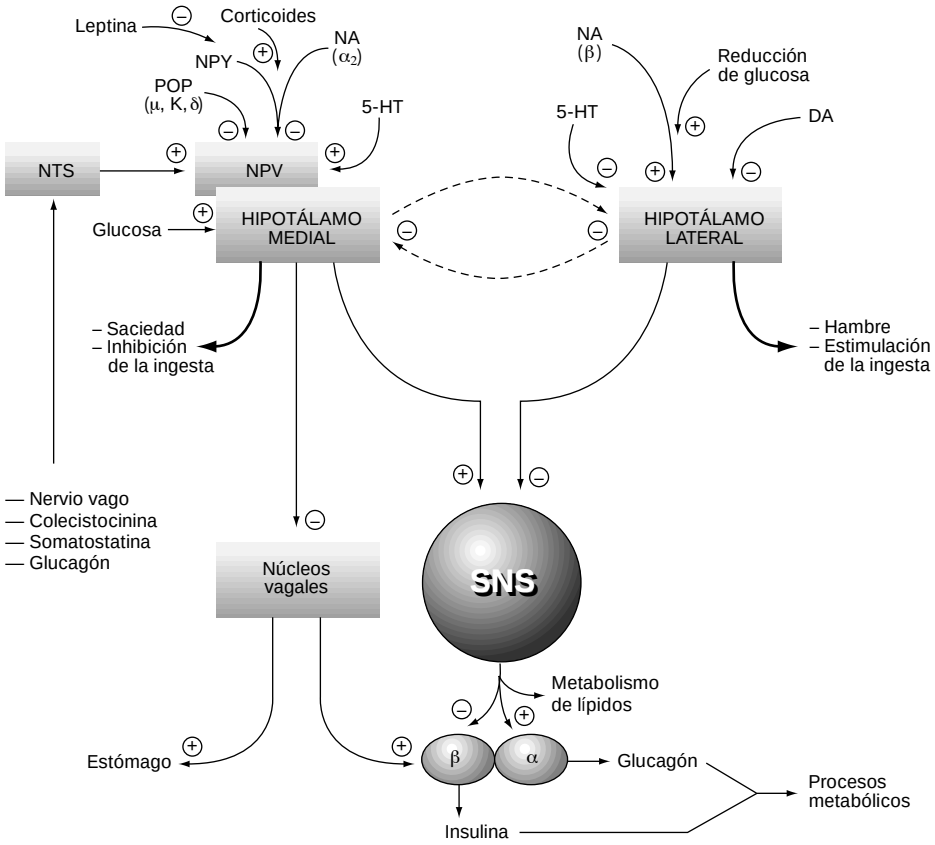


Fig. 55-3. Modelo parcial de control hipotalámico del apetito y de la ingesta. El hipotálamo medial en estrecha asociación con el núcleo paraventricular (NPV) se considera el centro de la saciedad, mientras que el hipotálamo lateral es el centro activador de la ingestión de comida. DA: sistema dopaminérgico; NA: sistema noradrenérgico (α_2 y β); NPY: neuropéptido Y; NTS: núcleo del tracto solitario; POP: sistemas de péptidos opioides; SNS: sistema nervioso simpático.

dad se realiza en asociación con la de la insulina y la corticosterona, por cuanto ejecutan un papel permisivo y favorecedor de la acción α_2-noradrenérgica a ese nivel. Según esta hipótesis, el sistema noradrenérgico del hipotálamo paraventricular forma parte del esfuerzo conjunto que se realiza para reponer los depósitos energéticos cuando éstos disminuyen periódicamente a lo largo del día o cuando hay un gasto energético, privación de comida, estrés, etc.

Otros neuromoduladores centrales que pueden facilitar la ingestión de comida al parecer son de carácter opioide, a través de receptores μ, δ y κ, en acción sinérgica o independiente de la α_2-adrenérgica recién descrita; de hecho, la administración de naloxona reduce el apetito. También el neuropéptido *Y* (v. cap. 24), la hormona hipotalámica GHRH (v. cap. 49) y el GABA, mediante mecanismos desinhibidores, favorecen la conducta relacionada con la ingestión de comidas. La leptina, péptido producido por los adipocitos, actúa sobre receptores situados en los plexos coroideos y penetra en el cerebro por un proceso de transporte activo. La leptina reduce la actividad del neuropéptido *Y* y, por lo tanto, reduce la ingesta.

Como neurotransmisores hipotalámicos con acción inhibidora sobre la ingesta destacan, como monoaminas, la dopamina y las catecolaminas con acción β, por un lado, y la 5-hidroxitriptamina (5-HT), por el otro. El sitio más sensible a la acción de la dopamina parece que es la región lateral perifornical del hipotálamo, donde ejerce una acción que consiste en interrumpir la ingestión de comida; por el contrario, el bloqueo de receptores dopaminérgicos a este nivel estimula la ingestión de comida y el aumento de peso. Quizá su acción esté relacionada particularmente con la ingesta de proteínas. En cuanto a la acción de la 5-HT, parece que actúa sobre el núcleo paraventricular, pero en forma contrapuesta a como lo hace la acción α_2-adrenérgica, es decir, inhibiendo la ingestión de comida, en especial de carbohidratos.

Varios neuropéptidos de localización entericoencefálica aparecen como potentes inhibidores de la ingestión. Destaca sobre todos la colecistocinina, que parece que actúa a nivel periférico: es liberada en la pared intestinal por la presencia de comida en el estómago y estimula receptores periféricos, cuya influencia asciende por el vago hasta el núcleo del tracto solitario y el núcleo paraventricular del hipotálamo, pero no se descarta que tenga también una influencia central. Asimismo, la somatostatina, el CRF, la TRH y el glucagón al parecer ejercen una acción inhibidora periférica vía vago, mientras que la bombesina y la calcitonina lo harían por una vía distinta.

El papel del CRF como elemento inhibidor del apetito es más complejo ya que puede formar parte de la respuesta al estrés (v. cap. 49). Sin embargo, su péptido homólogo, la urocortina (UCN), que muestra homología del 45 % con el CRF y se une con alta afinidad a los receptores CRF_1, $CRF_{2\alpha}$ y $CRF_{2\beta}$ (v. cap. 24), carece prácticamente de acción ansiogénica y sin embargo, ejerce su acción anorexígena en administración directa al SNC.

3. Dieta

Como se ha indicado anteriormente, el único modo de tratar la obesidad es reducir la ingestión de calorías por debajo de las calorías consumidas. Es preferible suministrar una dieta equilibrada y compuesta por alimentos familiares al paciente que hacer uso de dietas especiales ricas en fibra y proteínas o muy bajas en calorías o carentes de ciertos principios esenciales. En general, deben ingerirse al día 1.000 calorías menos de las que se gastan, lo que representa unas 1.500 para el varón y unas 1.000 para la mujer; para evitar desequilibrios deben contener el 40 % de carbohidratos, el 25-30 % de proteínas y el 30-35 % de grasa.

Indudablemente, esto requiere cambiar los hábitos alimentarios de la persona, con todo lo que ello puede implicar dentro de su sistema de valores, mecanismos de compensación y defensa, de rutinas, etc. Por ello, el apoyo psicológico debe ser grande si no se quiere fracasar inevitablemente. El apoyo de los fármacos anorexiantes, como ya se ha indicado, es muy limitado y en lo posible debe ser evitado.

4. Fármacos anorexiantes

Los fármacos anorexiantes derivan estructuralmente en su mayor parte de la anfetamina (α-metilfenetilamina), fármaco que se mantiene como prototipo del género y elemento de comparación en los trabajos experimentales. Sin embargo, ni la anfetamina ni la dextroanfetamina, ni sus análogos metanfetamina y fenmetrazina deben ser utilizados como anorexiantes por su marcada tendencia a producir dependencia psicológica (v. cap. 33).

Fármacos con la estructura básica *fenetilamina* son: **benzfetamina, clobenzorex, clorfentermina, fenfluramina** y **dexfenfluramina, fenproporex, fentermina** y **mefenorex** (fig. 55-4). La **anfepramona** o **dietilpropión** se desvía ligeramente del núcleo original; el **mazindol** es una imidazoisoindolina que carece del resto de la fenetilamina (fig. 55-4).

4.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Aunque el espectro de acciones farmacológicas de todos estos fármacos puede diferir, presentan en común la capacidad de reducir el apetito y, consiguientemente, disminuir la ingesta y el peso. La reducción del apetito suele ser temporal: se aprecia en las primeras semanas, lo que sirve de apoyo psicológico al comienzo del tratamiento, pero después va perdiendo eficacia. En ocasiones, sin embargo, esta reducción se mantiene y contribuye a conseguir el índice bajo de ingesta alimentaria que se requiere para mantener el peso controlado. Algunos proponen administrarlos de forma intermitente, salvo en el caso de la fenfluramina.

La acción anorexiante de todos estos compuestos es fundamentalmente central y en ella participan dos mecanismos neuroquímicos que pueden predominar según el fármaco de que se trate: los dopaminérgicos y los serotonérgicos.

a) Mecanismos dopaminérgicos

En el capítulo 33 se expuso la acción dopaminérgica central de la anfetamina, por lo que cabe suponer que su acción anorexiante y la de sus derivados es consecuencia de la activación de los mecanismos dopaminérgicos presentes en el hipotálamo lateral que, como antes se ha explicado, aparecen como factor fundamental de la inhibición de la ingesta. Apoya esta hipótesis el hecho de que aparezcan en el hipotálamo sitios de fijación específica para la anfetamina (método de radioligando) y que exista una buena correlación entre la fijación a dichos sitios de

todos los derivados anorexiantes y su potencia anorexiante; en cambio, no hay tal correlación cuando se compara con la actividad psicoestimulante, lo que indica que es posible diferenciar entre la acción hipotalámica, con su consecuencia anorexiante, y la acción en otras estructuras del SNC. Así se explica que la mayoría de los anorexiantes utilizados en clínica actualmente muestren mucha menor actividad estimulante y capacidad de producir dependencia que la anfetamina. Sin embargo, nunca se debe olvidar su origen común; a veces producirán euforia, insomnio, nerviosismo y otros efectos de carácter estimulante.

b) Mecanismos serotonérgicos

Desde hace tiempo se conoce que ciertos bloqueantes de receptores serotonérgicos (ciproheptadina y metergolina) aumentan el apetito, mientras que los inhibidores selectivos de la captación de 5-HT (fluoxetina) lo reducen.

Aunque la **DL-fenfluramina** y, sobre todo, su isómero dextro, la **dexfenfluramina,** también presentan afinidad por el sitio de fijación anfetamínica antes señalado, muestran mayor potencia para ejercer una clara acción serotonérgica: inhiben la captación de 5-HT, liberan la 5-HT de un compartimiento resistente a la reserpina y activan receptores 5-HT_1. También en estudios de fijación se ha detectado la existencia de sitios de fijación específica para la dexfenfluramina, diferentes de los anfetamínicos y de los de inhibición selectiva de captación de 5-HT (imipramínicos). Todas estas acciones de la dexfenfluramina parecen más selectivas que sus acciones dopaminérgicas por cuanto se consiguen con concentraciones menores. De hecho, su administración en animales no provoca conductas de autoadministración.

La actividad clínica difiere también de la de los anorexiantes dopamínicos: la fenfluramina y la dexfenfluramina producen sedación a las dosis terapéuticas, no provocan conductas adictivas, el desarrollo de tolerancia es más lento y modifican más sustancialmente no sólo la cantidad de comida que se ingiere sino su calidad, puesto que la anorexia es más selectiva hacia los alimentos de mayor contenido calórico, en especial los carbohidratos. En algunos pacientes mejoran la tolerancia a la glucosa, probablemente porque aumentan la captación de glucosa en el músculo o porque retrasan el vaciamiento gástrico. A nivel periférico no ejercen acciones catecolaminérgicas.

Los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, como la **fluoxetina,** la **paroxetina,** etc. han mostrado también tener actividad anoréxica y, de hecho, éste es uno de los efectos secundarios cuando se administran con fines antidepresivos (v. cap. 32). Su mecanismo de acción consiste también en incrementar la actividad serotonérgica. Sin embargo, la acción anorexígena en pacientes no depresivos parece que se mantiene solamente durante unas pocas semanas. La dosis de fluoxetina tiene que ser alta.

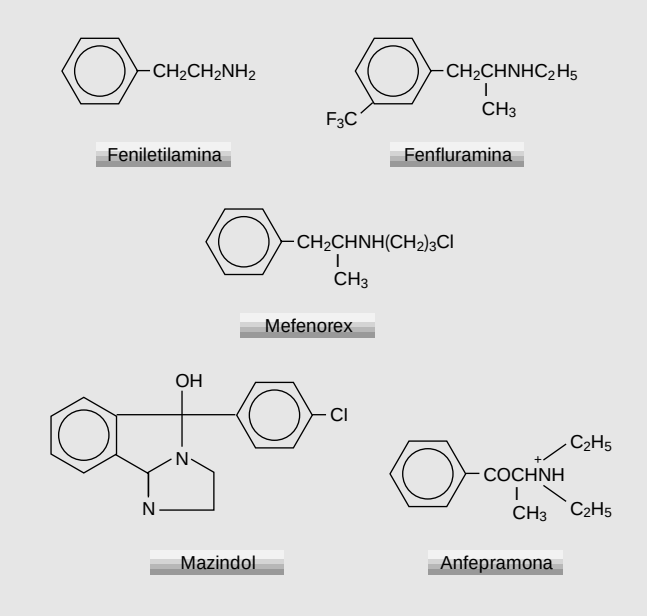


Fig. 55-4. Estructura de fármacos anorexiantes.

4.2. Características farmacocinéticas

Todos se absorben bien por vía oral. Sus semividas de eliminación son variadas: 2-5 horas para la anfepramona, 11-30 horas para la fenfluramina, 18 horas para la dexfenfluramina y 33 horas para el mazindol. La dexfenfluramina y la fenfluramina son parcialmente desacetiladas convirtiéndose en derivados *nor,* también activos y con semividas más prolongadas que las de sus productos de origen (32 horas para la nordexfenfluramina). La excreción urinaria de las formas activas es escasa (3-10 %), pero aumenta en orina ácida y disminuye en orina alcalina.

4.3. Reacciones adversas e interacciones

En función de su capacidad de activar estructuras centrales pueden producir nerviosismo, irritabilidad, insomnio, reducción de la sensación de fatiga y euforia. Al desaparecer los efectos estimulantes, sobreviene una sensación de fatiga y depresión. En personas sensibles, estos efectos pueden obligar a suspender la medicación. La capacidad de producir farmacodependencia es menor con los actuales preparados que con la anfetamina y la dextroanfetamina, pero no se debe descartar la posibilidad de que la induzcan, conociéndose casos en los que la han provocado. La fenfluramina puede producir dependencia física tras uso prolongado, produciéndose abstinencia, si se interrumpe bruscamente, en forma de depresión.

La activación periférica puede ocasionar palpitaciones, potenciar arritmias cardíacas, incrementar el trabajo cardíaco, aumentar la presión arterial y producir sudoración. Se ha descrito una relación entre ingesta de anorexiantes, especialmente fenfluramina y dexfenfluramina, y desarrollo de hipertensión pulmonar, razón por la que estos dos han sido retirados del mercado cautelarmente en algunos países. Pueden aparecer molestias gastrointestinales, sobre todo con la fenfluramina, en forma de dolor abdominal, náuseas y vómitos. Es mejor no utilizar estos productos durante el embarazo, aunque no se conoce su potencial teratógeno.

Por sobredosificación pueden causar síntomas anfetamínicos con agitación, nistagmo, temblor de la mandíbula inferior, psicosis tóxica con alucinaciones, convulsiones, coma y sintomatología cardiovascular.

Interacciones. Pueden incrementar la actividad simpática por acción indirecta, por lo que precipitan crisis hipertensivas en presencia de inhibidores de la MAO.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Debe insistirse en el valor meramente coadyuvante, en su eficacia en todo caso moderada y en la necesidad de ponderar el beneficio frente al riesgo en cada paciente. Puesto que se puede producir tolerancia a la acción anorexiante, hacia las 4-6 semanas se debe valorar la necesidad de mantener o de retirar intermitentemente la medicación. En el caso de la fenfluramina, y debido a su acción sedante, puede ser preferible administrarla por la tarde; así ayudará a reducir la exagerada ingesta que suele haber a última hora de la tarde, y facilitará el sueño. La dosificación se indica en la tabla 55-7.

No se debe usar en niños en crecimiento; si se emplea en adolescentes, es preciso tomar las debidas precauciones para que no interfieran en su equilibrio psicológico y no favorezcan la iniciación de dependencia.

Contraindicaciones relativas o absolutas pueden ser la isquemia miocárdica, el hipertiroidismo y la arteriosclerosis avanzada y la hipertensión pulmonar.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que el tratamiento prolongado con fármacos tiende a reforzar los hábitos alimentarios inadecuados y a confiar en la sensación de saciedad para el cese de la ingesta, más que en el establecimiento de unos hábitos correctos de alimentación.

Tabla 55-7. Dosificación de anorexiantes

Anfepramona (dietilpropión): 25 mg, 0,5 h antes de cada comida, o 75 mg 2 h antes de la comida del mediodía
Benzfetamina: 25-50 mg, 1-3 veces al día
Clobenzorex: 30-60 mg, 0,5 h antes del desayuno, y 30 mg, 0,5 h antes de la comida
Cloforex: 90-180 mg, 0,5 h antes del desayuno
Clorfentermina: 50 mg, 0,5 h antes del desayuno
Dexfenfluramina: 15 mg, 2 veces al día
Fenfluramina: 20-40 mg, 3 al día, 1 h antes de las comidas
Fenproporex: 10 mg, 0,5 h antes del desayuno y de la comida
Fentermina: 15 mg, 0,5 h antes del desayuno
Mazindol: 1-2 mg al día con la primera comida
Mefenorex: 40 mg, 0,5 h antes del desayuno

5. Nuevos enfoques en el tratamiento de la obesidad

Uno de los nuevos abordajes para reducir la obesidad es la inhibición de las lipasas de la luz intestinal, algo similar a la inhibición de las amilasas para reducir la glucemia. Las lipasas, incluidas las pancreáticas, son necesarias para la fragmentación de los triglicéridos de la dieta en monoglicéridos y ácidos grasos; éstos se incorporan a las micelas de ácidos biliares/fosfolípidos y así son transportados por las células de las vellosidades intestinales.

El **orlistat** es un derivado de la lipstatina (tetrahidrolipstatina), producto natural de *Streptomyces toxitrycine* que presenta una estructura ligeramente similar a la de los ácidos grasos. Prácticamente no se absorbe en el tubo digestivo, por lo que aparece sin modificar en las heces el 88 %. Inhibe las lipasas presentes en el tubo digestivo, pero no las hidrolasas, por lo que no altera la absorción de aminoácidos ni de carbohidratos. Al no absorberse, tampoco modifica la actividad de las lipasas hepáticas ni la lipoproteín-lipasa. Aumenta la eliminación fecal de colesterol, tanto de la dieta como el biliar, pero no altera la absorción del colesterol libre ni la de los fosfolípidos. A la dosis de 120 mg, tres veces al día, consigue una reducción de peso a lo largo de varias semanas. Puede producir flatulencia, heces oleosas o manchado oleoso, exceso de defecación o urgencia fecal.

BIBLIOGRAFÍA

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppresant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-616.

Angel I. Central receptors and recognition sites mediating the effects of monoamines and anorectic drugs on feeding behavior. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 361-391.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.

Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, et al. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1186-1192.

Dexfenfluramine: an updated review of its therapeutic use in the management of obesity. *Drugs* 1996; 52: 696-724.

European Atherosclerosis Society. Prevention of coronary heart disease. Scientific background and clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113-156.

Goa KL, Barradell LB, Plosker GL. Bezafibrate. *Drugs* 1996; 52: 725-753.

Haria M, McTavish D. Pravastatin: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs* 1997; 53: 299-336.

Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994; 16: 366-385.

Lea AP, McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997; 53: 828-847.

Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-425.

MAAS investigatores. Effects of sinvastatin on coronary atheroma: a multicentre antiatheroma study. *Lancet* 1994; 344: 633-638.

Manson JE, Faich GA. Pharmacotherapy for obesity — Do the benefits outweigh the risks? *N Engl J Med* 1996; 335: 659-660.

National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.

Paul SM, Hulihan-Giblin B, Slonick P. (+)Amphetamine binding to rat-hypothalamus: relation to anorexic potency of phenylethylamines. *Science* 1982; 218: 487-490.

Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S group. *Lancet* 1993; 344: 1383-1389.

Schaefer EJ, Levy IR. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300-1310.

Schoonjans C, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.

Shepperd J, Cobbe, SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.

Silverstone T. Appetite suppresants: A review. *Drugs* 1992; 43: 820-836.

Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102.

Spina M, Merlo-Pich E, Chan RKW, et al. Appetite-suppresing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996; 273: 1561-1563.

The lovastatin-pravastatin study group. A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 810-815.

Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 6-11.

56

Fármacos hipouricemiantes y antigotosos

J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos generales de la terapéutica antigotosa

Los principales objetivos en el tratamiento de la gota son dos: *a)* yugular el proceso inflamatorio de un ataque agudo y *b)* reducir la hiperuricemia para impedir la formación de los depósitos de urato responsables del ataque agudo y para favorecer la disolución y desaparición de los depósitos de tofos, si los hay.

Para el primer objetivo se utilizan fármacos antiinflamatorios; uno de ellos es relativamente específico para combatir el ataque agudo inflamatorio de la gota: la colchicina, mientras que los demás pertenecen al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que ya se han descrito en el capítulo 22. La reducción de la hiperuricemia se puede conseguir mediante fármacos inhibidores de la síntesis de ácido úrico o también mediante facilitación de la eliminación urinaria con fármacos uricosúricos.

Si se diagnostica precozmente la enfermedad y se trata en forma adecuada, se consigue frenar la gota y evitar sus complicaciones articulares y renales.

2. Metabolismo del ácido úrico

La hiperuricemia es el resultado de un desequilibrio entre los procesos de síntesis de ácido úrico y de su eliminación por el riñón. El ácido úrico se forma como producto final de los procesos de oxidación de las bases púricas adenina, guanina e hipoxantina. A su vez, la concentración de estas bases depende de varios factores: *a)* la velocidad con que son liberadas por degradación de sus respectivos nucleótidos; *b)* la velocidad con que son reutilizadas mediante las enzimas adenina-fosforribosiltransferasa (APRT) e hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT). En situaciones en que hay un

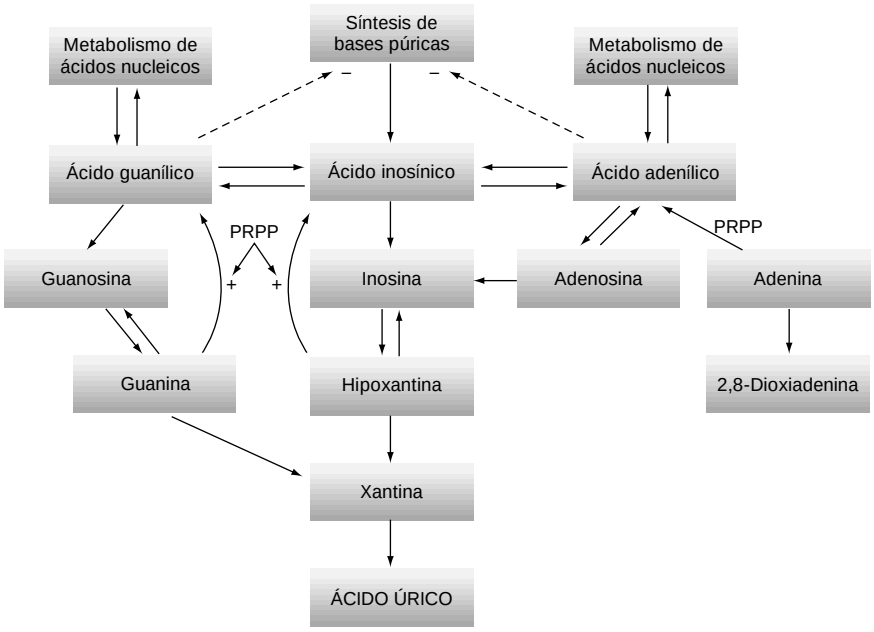


Fig. 56-1. Metabolismo de las purinas y formación de ácido úrico. El fosforribosilpirofosfato (PRPP) facilita la síntesis de nucleótidos a partir de sus respectivas bases.

incremento en la síntesis de nucleótidos de bases púricas, cabe esperar un aumento también en su degradación; por ello, un pequeño porcentaje de personas con hiperuricemia presentan un incremento de actividad de la fosforribosilpirofosfatosintetasa. Del mismo modo, aparecerá hiperuricemia si hay disminución de la actividad de las enzimas APRT y HGPRT o si existe un aumento en la velocidad de degradación de los nucleótidos, como es el caso de enfermos neoplásicos sometidos a tratamiento antitumoral (fig. 56-1).

El ácido úrico se elimina en la orina; su concentración es el resultado de los procesos de filtración en el glomérulo, reabsorción por transporte activo en el túbulo y secreción tubular. Es decir, el ácido úrico está sometido a un proceso de transporte bidireccional a través del epitelio renal; este transporte es activo, específico para ácidos. La cantidad eliminada corresponde al 10 % de la cantidad filtrada. En un porcentaje elevado de enfermos con hiperuricemia se aprecia una disminución de su capacidad de eliminar ácido úrico por orina, que puede deberse a una reducción en su capacidad de filtración o a un aumento en su velocidad de reabsorción.

Ante un enfermo con hiperuricemia es conveniente precisar si presenta un aumento en su capacidad de producir el ácido úrico o una reducción en su capacidad de eliminación. Si la excreción de ácido úrico es inferior a 700 mg y la función renal es normal, el paciente debe ser tratado con uricosúricos, pero si la excreción es superior a 700 mg, hay que pensar que existe hiperproducción y será mejor tratarla con inhibidores de la síntesis.

Para que aparezcan síntomas de gota, la concentración plasmática de ácido úrico debe ser mayor de 7 mg/dl en varones y de 6 mg/dl en mujeres. Estas concentraciones favorecen el depósito de cristales de urato sódico en el líquido sinovial, lo que produce una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la fagocitosis leucocitaria de los cristales, activación de los sistemas de la calicreína y del complemento, desgarro de lisosomas leucocitarios y liberación de sus enzimas al espacio sinovial.

II. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

1. Colchicina

Es un alcaloide obtenido de la planta *Colchicum autumnale* (fig. 56-2).

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La acción antiinflamatoria de la colchicina es específica del ataque de gota ya que no muestra actividad antiinflamatoria en otros tipos de inflamación ni tiene poder analgésico por sí misma; por este motivo, la respuesta positiva a la colchicina sirve de elemento confirmador de que el ataque es gotoso. Su acción se inicia en las primeras 24-48 horas después de la administración oral y a las 6-17 horas de la administración intravenosa.

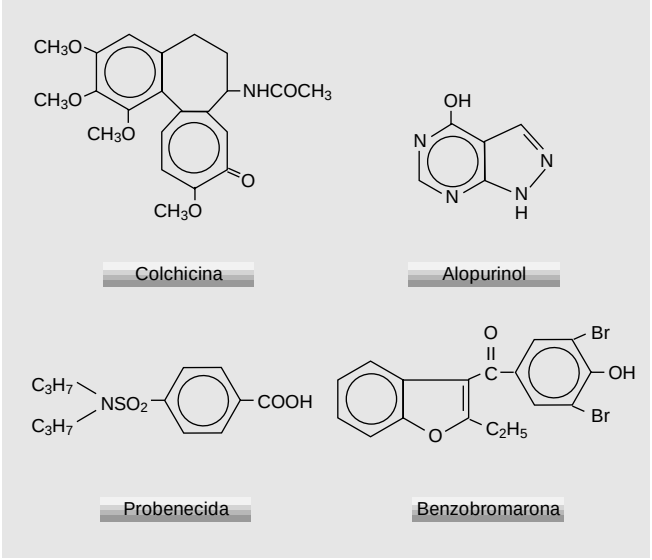


Fig. 56-2. Estructura de fármacos hipouricemiantes y antigotosos.

El mecanismo de su acción aún no está aclarado. Por su capacidad de asociarse a las proteínas microtubulares de las células, interfiere en algunos de los movimientos que exigen contracción de estas proteínas: formación de huso mitótico, diapédesis, migración de gránulos intracelulares, etc. Se ha propuesto que la colchicina impide también la migración de neutrófilos y la fagocitosis de cristales de urato, inhibiendo así la producción leucocitaria de los mediadores responsables de la acción inflamatoria.

1.2. Características farmacocinéticas

Aunque se absorbe por vía oral, el grado de absorción es muy variable, con una biodisponibilidad que oscila entre el 25 y el 40 % y un $t_{máx}$ de 30 min a 2 horas. El volumen de distribución es de 2,2 l/kg y se une a proteínas plasmáticas en el 50 %. El 80 % de una dosis oral es metabolizado en el hígado por desacetilación y eliminado por la bilis, y el 20 % restante es excretado por riñón en forma activa, de modo que tanto la insuficiencia hepática como la renal pueden provocar acumulación y toxicidad. La semivida de distribución es rápida, pero la terminal de eliminación varía entre 2 y 20 horas en personas normales (media entre 9 y 20 horas según los estudios).

1.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes e importantes desde un punto de vista práctico son las alteraciones gastrointestinales, en forma de dolor cólico, náuseas, vómitos y diarrea con deshidratación; de hecho, estas alteraciones marcan el tope

de dosificación en un ataque agudo de gota, que suele ser bastante constante en un mismo individuo, lo que ayuda a efectuar la dosificación en ulteriores ataques. El problema puede plantearse si se administra por vía IV, ya que entonces no hay signos de alarma digestivos y es más fácil la intoxicación por sobredosificación. Otras reacciones adversas son la miopatía con aumento de creatíncinasa y, en ocasiones, alteraciones reversibles de los espermatozoides con pérdida en su capacidad de penetración. A las dosis terapéuticas no se aprecian alteraciones cromosómicas.

En caso de sobredosificación se produce un cuadro tóxico cuya sintomatología se desarrolla en tres fases, si bien su intensidad y el grado de superposición de las fases son variables. En la primera (24 horas) predominan los síntomas gastrointestinales, con deshidratación y leucocitosis. En la segunda (24-72 horas) aparece depresión de la médula ósea de carácter e intensidad diversos, insuficiencia renal, distrés respiratorio, arritmias e insuficiencia cardíaca, fiebre, coagulación intravascular diseminada, alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones neuromusculares y neurológicas, que pueden llegar a delirio, estupor, coma y convulsiones. En la tercera fase, de recuperación, aparece la alopecia. Los riesgos de intoxicación aumentan cuando se administra la colchicina por vía IV, cuando se administra una dosis inicial de saturación, en los ancianos, en la insuficiencia renal y hepática o por interacciones con fármacos (cimetidina y tolbutamida).

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En el ataque agudo de gota, es conveniente administrarla en cuanto aparecen los primeros síntomas, porque su eficacia es entonces mayor con menos dosis. Se comienza con 1-1,2 mg por vía oral y se continúa con 0,5-1,2 mg cada 1 o 2 horas, suspendiendo la medicación en cuanto desaparece el dolor o aparecen síntomas digestivos; la dosis total es de 4-10 mg (6 mg como media).

Puede ser necesario tratar la diarrea con fármacos opioides. Para evitar su acumulación, no se debe repetir otro curso de colchicina hasta 3 días después. Por vía IV se administran 2 mg en 10-20 ml de solución salina, cuidando de que no haya extravasación porque es muy irritante, con 1 o 2 dosis adicionales de 1 mg cada 6 horas.

Tiene valor profiláctico en situaciones en que se prevea la aparición de ataques agudos de gota (p. ej., al iniciar la administración de uricosúricos o de alopurinol). Suele bastar una dosis de 0,5 mg, 2-3 veces a la semana, aumentándola si aparecen síntomas específicos.

Se utiliza también profilácticamente para evitar la serositis dolorosa de la fiebre familiar mediterránea y en la amiloidosis. Se ha aplicado también en la dermatitis herpetiforme, la dermatosis neutrofílica febril aguda, la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a otros tratamientos, la cirrosis biliar primaria, la cirrosis alcohólica, la sarcoidosis y la esclerodermia.

2. Antiinflamatorios no esteroideos

Pese a su eficacia, la intolerancia que produce la colchicina es suficientemente frecuente y enojosa para preferir otros fármacos menos molestos. La mayoría de los AINE son útiles para suprimir los síntomas de un ataque agudo o para impedir su aparición en situaciones con predisposición. En el capítulo 22 se detallan las peculiaridades de cada fármaco; teniendo en cuenta que los ataques agudos exigen dosis altas, es preciso tomar las precauciones necesarias para evitar o controlar las reacciones adversas.

La **indometazina** se administra a la dosis inicial de 50 mg, seguida de 3-4 dosis diarias de 25 mg hasta que los síntomas ceden; no conviene mantener esta dosificación muchos días por los efectos adversos que puede ocasionar; se inicia el alivio del dolor en 2-4 horas, el calor y la hipersensibilidad disminuyen en 24-36 horas, y la inflamación desaparece a los 3-4 días.

La **fenilbutazona** es también muy eficaz y puede ser administrada ya que, al ser corto el tratamiento, no representa el riesgo de aplasia medular. Se comienza con una dosis de 200 mg, seguida de 100 mg cada 6-8 horas; no se debe prolongar el tratamiento más de 7 días. Posee también actividad uricosúrica.

Son asimismo eficaces muchos de los derivados de los **ácidos propiónico, acético** y **antranílico,** y los **oxicams.** La preferencia se debe a la experiencia personal y la tolerabilidad individual; las dosis se indican en el capítulo 22, teniendo en cuenta que se puede administrar una dosis alta de choque para conseguir el mayor efecto lo antes posible, seguida de la dosificación ordinaria en el intervalo más alto posible.

III. ALOPURINOL

1. Características químicas

Es un análogo estructural de la hipoxantina (fig. 56-2), sintetizado inicialmente con fines antineoplásicos, pero que carece de acción antitumoral. Es, en cambio, un buen sustrato de la xantinooxidasa.

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

El alopurinol se comporta como sustrato y, al mismo tiempo, como inhibidor competitivo de la xantinooxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico (fig. 56-1); a concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva. Al ser sustrato, el alopurinol es oxidado en oxipurinol, que también tiene capacidad de inhibir la enzima, de manera no competitiva. El resultado final se debe a la acción conjunta de ambos productos, teniendo en cuenta, además, que la semivida del oxipurinol es más prolongada que la del alopurinol. Como consecuencia, se reducen la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina, por debajo de los límites de solubilidad, y aumenta la concentración de oxipurinas, pero no en grado suficiente para precipitar, ya que tienen un aclaramiento renal muy elevado. El aumento de hipoxantina produce, además, un aumento de su reutilización si hay suficiente actividad de la enzima HGRPT, e inhibición de la síntesis de nucleótidos por retroalimentación negativa (este mecanismo se explica en el cap. 61).

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados (tofos), evita la aparición de ataques agudos e impide la aparición de las complicaciones.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 80 %, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas para el alopurinol y 5 horas para su metabolito, el oxipurinol; la semivida del alopurinol es de 1-2 horas (eliminación metabólica y renal), y la del oxipurinol de 21 horas (eliminación renal); la semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

4. Reacciones adversas

En general es bien tolerado, pero puede ocasionar cuadros de hipersensibilidad. Si bien la mayoría de ellos son moderados (erupciones cutáneas, prurito y leucopenia transitoria), se ha descrito un cuadro particularmente tóxico con erupción eritematosa y descamativa, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática y renal que puede ser mortal. Esta reacción tóxica se aprecia sobre todo en enfermos con insuficiencia renal, habiéndose responsabilizado principalmente al oxipurinol, cuyo aclaramiento es más lento que el del alopurinol. Dada la gravedad de la reacción, se insiste en que no se administre el fármaco en hiperuricemias asintomáticas, sino sólo en aquellas en que se prevea un claro beneficio clínico.

Otras reacciones esporádicas son molestias gastrointestinales, alteraciones de la función hepática, somnolencia, cefalea y sabor metálico.

Interacciones. Inhibe la oxidación de la 6-mercaptopurina y de la azatioprina (caps. 23 y 61), por lo que aumenta su concentración y actividad, de ahí que haya que reducir las dosis de estos antimetabolitos. Incrementa la incidencia de erupciones cutáneas producida por ampicilina. Inhibe las enzimas metabolizadoras de los derivados cumarínicos.

5. Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones para emplear alopurinol en las hiperuricemias son: *a)* eliminación diaria de ácido úrico mayor de 700 mg/día; *b)* aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min; *c)* presencia de tofos; *d)* nefrolitiasis úrica, y *e)* falta de control con uricosúricos. Su acción es eminentemente profiláctica, iniciándose la reducción de la uricemia a los pocos días de tratamiento. Es particularmente útil en pacientes con gota crónica complicada con cálculos renales o con insuficiencia renal, aunque en este caso habrá que ajustar la dosis para evitar complicaciones. Al iniciar el tratamiento, la modificación de la concentración plasmática puede desajustar el equilibrio y desencadenar ataques agudos de gota; esto sucede también con los uricosúricos. Para evitarlo, en los primeros meses se asocian dosis pequeñas de antiinflamatorios que actúen como agentes profilácticos.

La dosis de alopurinol ha de ajustarse individualmente para reducir la uricemia por debajo de los niveles peligrosos. En el adulto se empieza con 100 mg/día, aumentando 100 mg cada semana; si la función renal es normal, la dosis máxima es de 200-300 mg/día y si está alterada, la dosis debe ajustarse. En niños que padecen hiperuricemia secundaria, la dosis es de 150 mg/día (hasta los 6 años) y 300 mg/día (mayores de 6 años).

En la reacción xantinooxidásica se generan radicales superóxido que, en situaciones especiales como son las de isquemia y reperfusión de tejidos, provocan la producción en cadena de radicales hidroxilo con elevada reactividad. Por este motivo se ha iniciado la aplicación de alopurinol a pacientes sometidos a cirugía coronaria, y el tratamiento de órganos aislados (riñón e hígado) en espera de ser utilizados para trasplante. El alopurinol parece poseer también actividad frente al protozoo *Leishmania.*

IV. FÁRMACOS URICOSÚRICOS

1. Características generales

Son compuestos que inhiben el transporte activo del ácido úrico en el túbulo contorneado proximal. Este transporte es bidireccional, pero normalmente predomina la reabsorción sobre la secreción, de manera que sólo se elimina el 10 % de la carga filtrada en el glomérulo. Algunos fármacos uricosúricos pueden interferir en el transporte en ambas direcciones: a dosis pequeñas suelen inhibir la secreción y a dosis altas inhiben la reabsorción, como ya se describió en el caso del ácido acetilsalicílico (v. cap. 22). La inhibición se lleva a cabo en la membrana luminal de la célula renal; para actuar a este nivel los uricosúricos deben estar presentes en la luz del túbulo, lo que consiguen principalmente porque ellos mismos son transportados en la célula tubular. Por consiguiente, cuando la función renal está deteriorada con bajos aclaramientos de creatinina, la eficacia de los uricosúricos disminuye y puede llegar a desaparecer.

La indicación más clara de los uricosúricos es en la gota clínicamente manifiesta, con buena función renal y una eliminación diaria de uratos inferior a 700 mg/día. Para evitar la formación de cálculos de urato es conveniente conseguir altos flujos de orina, con tendencia a la alcalinización. Al igual que ocurre con el alopurinol, la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico puede desencadenar inicialmente ataques agudos de gota durante los primeros meses, lo que se puede evitar con dosis bajas de antiinflamatorios o de colchicina. Están contraindicados en pacientes con cálculos renales y con GFR inferior al 50 %.

La dosificación debe ajustarse a cada paciente en función de la evolución de la uricemia; también hay que controlar periódicamente la función renal.

2. Benzobromarona

Es un producto benzofuránico (fig. 56-2), análogo del antiarrítmico amiodarona, que inhibe selectivamente al

intercambiador urato-anión del túbulo proximal del riñón. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 horas y se metaboliza abundantemente en el hígado, produciendo derivados monobromados y deshalogenados; algunos de sus metabolitos son también activos. Su acción uricosúrica se prolonga hasta 48 horas, por lo que basta administrar una dosis al día de 40-80 mg en forma micronizada o 100-200 mg en forma convencional.

Puede producir diarrea, eliminación de arenillas con disuria y cálculos renales si la eliminación de ácido úrico es excesiva.

3. Sulfinpirazona

Es un derivado de las pirazolidindionas (v. cap. 22) que carece de acciones analgésica y antiinflamatoria. Muestra una poderosa actividad uricosúrica y una moderada actividad antiagregante plaquetaria (v. cap. 46).

A dosis pequeñas inhibe la secreción activa de ácido úrico en el túbulo renal, mientras que a dosis altas inhibe la reabsorción. Su eficacia disminuye e incluso se suprime cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 ml/min.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1 hora. Se fija a las proteínas plasmáticas en el 98-99 % y tiene una semivida de 3-5 horas, pero su efecto uricosúrico se prolonga durante unas 10 horas. Se elimina fundamentalmente por secreción renal en forma activa.

Puede producir irritación gastrointestinal (1-15 %) y reacciones de hipersensibilidad, de menor intensidad y frecuencia que con la fenilbutazona. Los salicilatos interfieren en la secreción de sulfinpirazona y reducen su actividad. La sulfinpirazona puede incrementar la actividad de los hipoglucemiantes orales.

La dosis inicial es de 100-200 mg, 2 veces al día, que puede aumentarse gradualmente en función del efecto, hasta un máximo de 800 mg/día; se debe administrar con alimentos para reducir las molestias gástricas.

4. Probenecida

Es un derivado del ácido benzoico (fig. 56-2) inicialmente diseñado para inhibir la rápida secreción tubular de penicilina y así conseguir una prolongación de su permanencia en el organismo. Consigue inhibir la secreción renal de otros fármacos: ácido paraminohipúrico, fenolsulfoftaleína, indometazina, metotrexato, difilina. En cambio, inhibe la reabsorción tubular del ácido úrico, acción que puede ser frenada por el salicilato. Actúa también en otros sitios donde se efectúa transporte activo de ácidos orgánicos; por ejemplo, en el LCR inhibe la reabsorción activa del ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina (v. cap. 19), impidiendo así su transporte desde el LCR al plasma.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 2-4 horas. La semivida es dosis-dependiente y varía entre 5 y 8 horas. Se elimina principalmente por metabolización: oxidación y conjugación.

Puede producir molestias gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, anemia hemolítica en casos de deficiencia de G-6-PD (v. cap. 9). Se ha descrito algún caso de anemia aplásica, síndrome nefrótico y necrosis hepática. En ocasiones puede producir mareos, anemia y polaquiuria.

La dosis se inicia con 250 mg, 1-2 veces al día durante una semana; después se aumenta progresivamente según la respuesta hasta alcanzar 1-1,5 g/día.

Como interfiere en la eliminación renal de varios fármacos, puede incrementar sus niveles y prolongar su permanencia en el organismo. Facilita la eliminación renal del oxipurinol, el metabolito del alopurinol, lo que debe tenerse en cuenta si se administran asociados (p. ej., en la gota tofosa).

BIBLIOGRAFÍA

Colin JN, Farinotti R, Fredj G, et al. Kinetics of allopurinol and oxipurinol after chronic oral administration; interactions with benzbromarone. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 151: 53-58.

Dan T, Koga H. Uricosurics inhibit urate transport in rat renal brush border membrane vesicles. *Eur J Pharmacol* 1990; 187: 303-312.

Day RO, Birkett DJ, Hicks, et al. New uses for allopurinol. *Drugs* 1994; 48: 339-344.

Emmerson BT. Antihyperuricalemics. En: Kippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology.* St Louis: Mosby, 1994.

Hande KR, Noore RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.

Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Noveck RJ. Effects of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 149-157.

Murrele GAC, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet* 1986; 5: 343-353.

Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risks factors, features and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 143-155.

Sommers de K, Scholman HS. Drug interactions with urate excretion in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 151: 499-502.

Star VL, Hochberg MC. Prevention and management of gout. *Drugs* 1993; 45: 212-222.

Yu TF. Efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout: reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 256-264.

57

Farmacología del calcio y del fósforo, y de su regulación

J. González Macías y *J. Flórez*

I. CALCIO

1. El calcio en el organismo

El calcio y el fósforo comparten el privilegio de ser, por una parte, constituyentes esenciales del esqueleto y, por la otra, elementos que protagonizan funciones esenciales de la vida de todas las células del organismo. Como constituyentes del esqueleto, forman un compartimiento de gran extensión y peso: el 98 % de 1-1,5 kg del calcio total del organismo y el 85 % de 1 kg de fósforo se encuentran en el hueso en forma de cristales parecidos a la hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Si se consideran la cantidad total existente en el hueso y la función estructural que el propio hueso cumple en el organismo, se comprende la importancia que debe tener para él asegurar su suministro y evitar su desgaste, pero como estructura viva que es, el hueso está en constante recambio de sus componentes.

Junto a esta masa de elevada magnitud y de constante recambio, y que como tal exige permanente inversión, se encuentra la otra fracción de calcio y fósforo que participa en delicadas funciones de la vida celular; es decir, se trata de una fracción pequeña si se la compara con la ósea, pero que, sin embargo, adquiere máxima importancia por las funciones vitales que controla. En efecto, el calcio iónico (Ca^{2+}), como se ha mencionado en muchos capítulos de esta obra, regula la transmisión nerviosa, tanto en lo que es liberación de transmisores como en las variaciones del potencial, interviene en la contracción de las fibras musculares lisas o estriadas, regula el movimiento de organelas intracelulares, participa en fenómenos de liberación de mediadores, en la coagulación y, como segundo mensajero, en la activación de múltiples reacciones enzimáticas (v. cap. 3, II, 2.2.). Igualmente el fósforo, mediante su incorporación como fosfatos, participa en elementos de trascendental importancia: ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimáticas, nucleótidos cíclicos y elementos que almacenan energía.

2. Mecanismos de regulación homeostática

Este planteamiento exige un delicado y, al mismo tiempo, riguroso mecanismo de regulación que asegure, por una parte, el aporte cuantitativo suficiente para alimentar una estructura tan extensa como es la ósea y, por la otra, la homeostasia que garantice la estabilidad de las concentraciones de ambos iones en el líquido extracelular, así como su perfecto intercambio con la fracción intracelular a través de los canales y de las bombas iónicas correspondientes.

Para ello, el mecanismo de regulación dispone de tres hormonas fundamentales y de otras que intervienen de forma más secundaria. Las fundamentales son la **hormona paratiroidea** o parathormona (PTH), los metabolitos activos de la **vitamina D_3,** principalmente, aunque no exclusivamente, el 1α,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$] o calcitriol y la **calcitonina.** Las hormonas secundarias son los glucocorticoides, la tiroxina, los estrógenos y los andrógenos, y la hormona del crecimiento.

El nivel de calcio regula directamente la velocidad de secreción de PTH y calcitonina e, indirectamente, la biosíntesis de $1,25(OH)_2D_3$ (fig. 57-1). A su vez, la PTH y el $1,25(OH)_2D_3$ tienden a aumentar la calcemia y la calcitonina a disminuirla. La PTH actúa estimulando los osteoclastos y la calcitonina, inhibiéndolos. La actuación de esta última es directa, ya que los osteoclastos poseen receptores para ella; la de la PTH se considera indirecta, ya que no parece que los osteoclastos presenten receptores para ella, y es probable que, paradójicamente, tenga lugar a través de los osteoblastos, que sí los poseen. Existe además la idea de que el tejido óseo está separado del medio interno por una capa de células de estirpe osteoblástica, creyéndose que la actuación de la PTH sobre dichas células facilitaría el bombeo de calcio hacia el medio interno. De hecho, actúa así en el túbulo renal distal, facilitando la reabsorción de calcio. El $1,25(OH)_2D_3$ favorece la absorción intestinal de calcio. El calcio en el plasma está mantenido a una concentración constante de 5 mEq/l (2,5 mM o 10 mg/100 ml). La PTH además facilita la eliminación renal de fosfato, disminuyendo su concentración en plasma. Ello tiene gran importancia funcional, ya que por sus otras acciones favorece la llegada de fosfato a la sangre [la destrucción de hueso por los osteoclastos representa no sólo la liberación de calcio, sino también la de fosfato, y el $1,25(OH)_2D_3$ no sólo aumenta la absorción intestinal de calcio, sino también la de fosfato]. De no existir un efecto fosfatúrico concomitante,

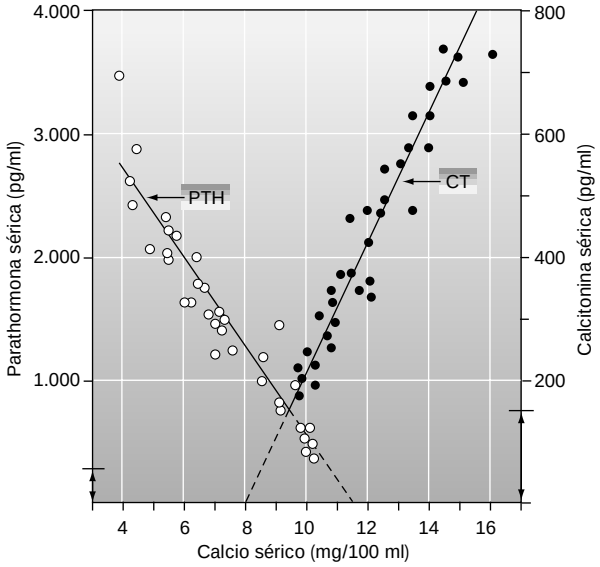


Fig. 57-1. Influencia del calcio plasmático total sobre la secreción de parathormona (PTH) y calcitonina (CT).

el exceso de fosfato plasmático precipitaría el calcio en los tejidos, quedando bloqueado el efecto hipercalcemiante. La reducción del fosfato plasmático permite la existencia de más calcio en sangre e inhibe el depósito de la sal en el hueso.

3. Cinética del calcio y del fósforo

El calcio y el fósforo penetran en el organismo a partir de la dieta, por el tubo digestivo; se absorbe alrededor del 30 % del calcio y el 70-90 % del fósforo presentes en la dieta. El calcio lo hace en el duodeno y el yeyuno, mediante un sistema especial de transporte que requiere la acción facilitadora de $1,25(OH)_2D_3$ (v. III, 2.1), y el fósforo en el yeyuno, también por transporte especial dependiente del $1,25(OH)_2D_3$. La absorción del calcio puede ser interferida por diversas sustancias que forman complejos insolubles (oxalatos, fitatos, fosfatos y ácidos grasos —con los que forma jabones—). Los glucocorticoides al parecer la inhiben, aunque el mecanismo no está aclarado. La absorción del fósforo es bloqueada por sustancias que forman sales: el aluminio y el propio calcio. Procesos patológicos digestivos (resecciones quirúrgicas y cuadros de malabsorción) interfieren también, con mayor o menor intensidad, en la absorción de estos iones.

La eliminación es por el riñón y, en condiciones normales, equilibra la absorción. Se realiza por filtración, pero el 95 % del calcio filtrado y el 85 % del fósforo son reabsorbidos en el túbulo. Dos tercios del calcio filtrado lo hacen en el túbulo contorneado proximal, el 20-25 % en el asa de Henle y el 10 % en el túbulo distal. También el fósforo es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal y, en menor grado, en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. Como ya se ha dicho, la excreción renal de calcio y fósforo está regulada fundamentalmente por la PTH. De manera más discutible, puede estarlo por el $1,25(OH)_2D_3$.

La insuficiencia renal altera profundamente el proceso de eliminación, con importantes repercusiones sobre el metabolismo óseo. Los diuréticos modifican la eliminación de calcio; las tiazidas favorecen la reabsorción de calcio, mientras que los diuréticos del asa estimulan su eliminación (v. cap. 47).

4. Preparados farmacéuticos de calcio y modo de utilización

Suele insistirse en que la forma más aconsejable de aportar calcio al organismo es a través de la dieta. Algunos autores arguyen que el calcio se absorbe con más facilidad cuando están simultáneamente presentes en el organismo determinados componentes de los alimentos (lactosa, glucosa, galactosa, etc.), mientras que otros consideran que, aunque la absorción es similar, su administración con la dieta permite que la ingesta de calcio se acompañe de la de otros nutrientes. Cuando el calcio no se administra en forma de alimento sino de suplemento farmacológico, se recurre a diversas sales.

a) Por vía oral: **ascorbato, carbonato, cloruro, fosfato, lactato, piroglutamato, glubionato, gluconato, glucoheptonato** y **lactogluconato.** Preparados más complejos, como hueso de animales o conchas de ostra pulverizados, no son aconsejables para evitar la existencia de contaminantes tóxicos.

b) Por vía IV: **cloruro, glubionato** y **piroglutamato.**

Dentro de las distintas sales es discutible la preferencia por una u otra en virtud de diversos aspectos. Uno de ellos es la facilidad de absorción de la sal. La de citrato es superior a la de otras sales (tabla 57-1). Otro aspecto se refiere a la cantidad de sal que está constituida por calcio: el carbonato es la más rica (tabla 57-1). En cuanto al pH gástrico, es necesario que sea ácido para que el carbonato cálcico se absorba adecuadamente (hecho teóricamente importante por la tendencia a la hipoclorhidria de los ancianos). Disminuye el riesgo de litiasis renal cálcica, potencialmente aumentado al administrar calcio, si se emplean sales de citrato ya que su presencia en orina disminuye el desarrollo de cálculos, pero en la práctica todos estos factores al parecer carecen de interés ya que las diferencias son escasas y, en cierto modo, tienden a neutralizarse. Por ejemplo, el citrato se absorbe mejor que el carbonato, pero las sales de carbonato contienen más calcio; además, en general las sales con mayor contenido son más caras, por lo que no hay ventajas eco-

Tabla 57-1. Contenido de calcio en diversas sales y preparados

	Absorción fraccional	Contenido de calcio (mg/g)
Carbonato	27	400
Fosfato tricálcico	25	390
Citrato, malato	35	210
Gluconato	28	90
Lactato	—	180
Leche	29	—

nómicas convincentes. La dificultad en la absorción de carbonato cálcico en los casos de disminución de acidez gástrica queda compensada si el calcio —como se recomienda— se ingiere con la comida. El efecto beneficioso del citrato sobre la litogénesis tendría únicamente sentido en los individuos propensos a la litiasis, que en cualquier caso es preferible que no reciban calcio, si bien no está claro el papel litogénico de la ingesta de calcio.

Se debe tener en cuenta la formulación de la sal de calcio ya que algunos preparados —habitualmente de elaboración más barata— se disuelven con enorme dificultad. Debe, por lo tanto, cuidarse que se trate de preparados claramente solubles como son, por ejemplo, los masticables y los efervescentes.

La cantidad de calcio que se absorbe tras la administración de una determinada sal depende de la cantidad ingerida. Con cantidades pequeñas, la absorción es buena, pero en cantidad próxima a los 500 mg se saturan los mecanismos de transporte activo y la absorción disminuye notablemente, de ahí que los suplementos de calcio deban administrarse en dosis no superiores a los 500 mg, que es la cantidad que aportan por unidad la mayoría de los preparados comerciales. De administrar una vez al día, es preferible que sea por la noche, pues se ha propuesto, aunque no se ha demostrado, que la disminución del pico nocturno que presenta la PTH permite una mejor conservación del hueso. Dado que, además, debe ingerirse con alimentos, es recomendable la administración con la cena; y si se administran dos dosis diarias, la otra habrá de darse con la comida.

En las dosis recomendadas, el calcio oral tiene pocos efectos secundarios: puede producir estreñimiento o flatulencia. En las personas con hipercalciuria (al menos en la forma hiperabsortiva) en teoría puede favorecer la formación de cálculos. El carbonato cálcico, como potente alcalino que es, puede determinar fenómenos de hiperacidez gástrica de rebote cuando se administra en ayunas, lo que no es aconsejable en cualquier caso.

Por vía IV se utilizan el glubionato, el piroglutamato y el cloruro. Su utilización es indispensable en las urgencias hipocalcémicas, pero deben administrarse lentamente y bajo control ECG porque pueden producir arritmias cardíacas; deberá evitarse que el intervalo QT se acorte excesivamente.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipocalcemia. Sus principales causas son el hipoparatiroidismo y la osteomalacia por falta de vitamina D, con frecuencia debida a malabsorción intestinal. La insuficiencia renal es una causa especial de hipocalcemia, vinculada a la síntesis defectuosa del metabolismo activo de la vitamina D.

La hipocalcemia grave requiere la infusión lenta de calcio IV: 180 mg de calcio disueltos en 100 ml de suero glucosado infundidos en 10 min; si es preciso, se mantiene una infusión a razón de 45 mg de calcio/hora. En las hipocalcemias menos graves se recurre a las formas orales (500-1.000 mg/6-8 horas) junto con vitamina D o alguno de sus metabolitos para facilitar su absorción.

b) Osteoporosis. Es una enfermedad caracterizada por pérdida de hueso hasta un punto en que se hace difícil el mantenimiento de la integridad del esqueleto. La utilidad del calcio en su tratamiento ha sido muy debatida. Actualmente se piensa que es útil si bien su importancia es menor que la de otros fármacos a los que, por lo tanto, no puede sustituir; no obstante, como su déficit estimularía la secreción de PTH y ello perjudicaría al esqueleto, debe asegurarse, en todo enfermo osteoporótico, un buen aporte de calcio. Debido a esta acción anti-PTH es incluido entre los denominados *fármacos antirresortivos,* junto a los estrógenos, difosfonatos y calcitonina.

La acción de los fármacos antirresortivos se basa en el mecanismo de remodelación ósea. El esqueleto se renueva continuamente bajo la actividad equilibrada de grupos de osteoclastos y osteoblastos que conforman las *unidades de remodelación,* las cuales, en lugares bien definidos y de dimensiones microscópicas, primero destruyen (osteoclastos) y después forman (osteoblastos) pequeñas porciones de hueso. Cuando el número de unidades aumenta, el hueso se renueva más deprisa (estado de «alto recambio»). A partir de la edad media de la vida, en cada unidad se establece un pequeño equilibrio negativo, responsable de la pérdida de masa ósea que tiene lugar con la edad. Si en esta situación de equilibrio negativo aumenta el número de unidades, las pérdidas se aceleran. Este hecho constituye la base de la osteoporosis; por ello, su tratamiento consiste en disminuir el número de unidades activas, es decir, el recambio. Puesto que lo que pone en marcha las unidades de remodelación es la activación de los osteoclastos y, por lo tanto, la resorción, el tratamiento de la osteoporosis consiste en administrar fármacos que inhiban los osteoclastos: son antirresortivos. Ello conlleva una disminución del número de unidades de remodelación que deben verse como unidades de pérdida ósea.

La acción antirresortiva del calcio no es directa sino mediante la inhibición de la secreción de PTH. Su efecto es modesto, el cual, por razones poco claras, se aprecia más en el hueso cortical que en el trabecular. En todas las formas de osteoporosis es útil asegurar un aporte de 1.500 mg/día de calcio, a poder ser 1.000 mg con la dieta y 500 mg como suplemento medicamentoso con la cena; y si con la dieta no se aseguran más de 500 mg, se administrará un segundo suplemento con la comida.

De todos modos, el calcio solo resulta insuficiente. Si el paciente (en general, mujer) presenta aplastamientos vertebrales, que se deben a fracaso del hueso trabecular y se tienden a calificar como osteoporosis de tipo I, deben administrarse estrógenos o, en su defecto (paciente varón, rechazo del producto o tratamientos estrogénicos previos prolongados que hacen temer el desarrollo de cáncer mamario), se administrarán difosfonatos o calcitonina. Si presenta fractura de cadera, donde interviene principalmente la disminución de hueso cortical y se tiende a calificar como osteoporosis de tipo II, probablemente baste añadir vitamina D. En el tratamiento de la osteoporosis de tipo I cabe considerar también el calcitriol y el flúor, aunque están en fase investigación al igual que los fármacos «moduladores de los receptores de estrógenos».

c) Osteodistrofia renal. Véase III, 5, *b.*

II. PARATHORMONA

1. Origen y características químicas

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos y peso molecular de 9.500. Proviene de un precursor producido por el gen específico de la célula paratiroidea, denominada hormona preproparatiroidea de 113 aminoácidos, que posteriormente, en la cisterna del retículo endoplásmico, pierde 23 aminoácidos y se convierte en la prohormona de 90 aminoácidos. Finalmente, en el aparato de Golgi pierde 6 más de la terminación ácida. Toda la información estructural necesaria para la actividad biológica se encuentra en los primeros 34 aminoácidos del extremo amino.

El estímulo específico de su secreción es la reducción de calcio iónico del plasma (fig. 57-1). La PTH actúa para restaurar de nuevo y elevar el nivel de calcio plasmático. Reguladores indirectos de la secreción son también el fosfato del plasma y el pH, al alterar el grado en que el calcio forma complejos (fosfatos) o se une a la albúmina (pH). Los agonistas β-adrenérgicos, la dopamina (receptores D_1), las prostaglandinas y la histamina estimulan también la liberación de PTH tras la activación del AMPc en la célula paratiroidea, pero este efecto no suele tener importancia clínica.

En la sangre coexiste la PTH entera y diversos fragmentos de PTH, muchos de ellos inactivos biológicamente por pertenecer a la terminación carboxi, que derivan del propio metabolismo o que han sido liberados de la glándula.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La función principal de la PTH es defender al organismo de la hipocalcemia; para ello libera calcio del hueso, conserva calcio en el riñón, aumenta la absorción de calcio en el intestino, vía $1,25(OH)_2D_3$, y reduce los fosfatos del plasma.

En el hueso incrementa la liberación neta de calcio y fosfato al líquido extracelular. Ya se ha señalado que este efecto es desarrollado por medio de los osteoclastos, cuyo estímulo se llevaría a cabo indirectamente a través de los osteoblastos, y tal vez también mediante la intervención de una hipotética membrana de células de estirpe osteoblástica que separaría el medio óseo del medio interno.

En la célula tubular renal, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y magnesio en el túbulo distal y facilita la eliminación de fosfato y bicarbonato por inhibir su reabsorción en el túbulo proximal. La fosfaturia asegura que la mayor liberación de fosfato desde el hueso hasta el plasma no produzca hiperfosfatemia y reduzca, por lo tanto, el calcio iónico. En el riñón, además, la PTH activa directamente (e indirectamente por la acción hipofosfatémica) la 25-OH,1α-hidroxilasa que convierte el principal metabolito circulante de la vitamina D_3, el 25-OH-D_3, en su principal metabolito activo: $1,25(OH)_2D_3$. Éste actúa en el intestino para facilitar la absorción de calcio y en el hueso para permitir la resorción.

La acción celular de la PTH se realiza a través de sitios de fijación o receptores específicos de membrana asociados a proteínas G, las cuales activan la adenililciclasa e inician una cascada de fosforilaciones intracelulares no bien identificadas todavía. Es probable que estas reacciones se hallen íntimamente relacionadas con movimientos de calcio mediante la activación de canales y/o bombas de membrana y de cesión de calcio a lo largo de compartimientos celulares.

Recientemente se ha descrito la PTHrp *(PTH related protein)* que, actuando sobre los receptores de la PTH, provoca también hipercalcemia. Su papel fisiológico no es bien conocido, pero se sabe que es responsable de la mayor parte de las hipercalcemias malignas no metastásicas.

3. Valor terapéutico

En la práctica, no tiene aplicación alguna, ya que su síntesis y valoración son complejas y sus acciones en el hipoparatiroidismo son sustituidas satisfactoriamente con la administración de metabolitos de la vitamina D y el calcio. Pese a que la PTH es osteorresortiva, su administración intermitente a pequeñas dosis favorece, por mecanismos aún mal conocidos, la formación de hueso. De hecho, en la actualidad se están ensayando el fragmento 1-34 de la PTH y análogos en el tratamiento de la osteoporosis.

III. VITAMINA D

1. Características químicas y formas activas

Se trata de sustancias denominadas secosteroides, es decir, esteroides que poseen un anillo abierto. Halladas inicialmente como factores exógenos (vitaminas D_2) necesarios para el desarrollo, en la actualidad se los consideran elementos endógenos que cumplen un auténtico papel hormonal (vitamina D_3) a través de sus metabolitos activos (fig. 57-2).

1.1. Ergocalciferol (vitamina D_2)

Se encuentra en las plantas, donde se produce por irradiación a partir del ergosterol. Es absorbida a partir de los alimentos naturales (o enriquecidos artificialmente) en el yeyuno y la primera porción del íleon y se transforma posteriormente en los metabolitos activos 25-hidroxivitamina D_2 y 1,25-dihidroxivitamina D_2. En la especie humana, su actividad biológica es idéntica a la de

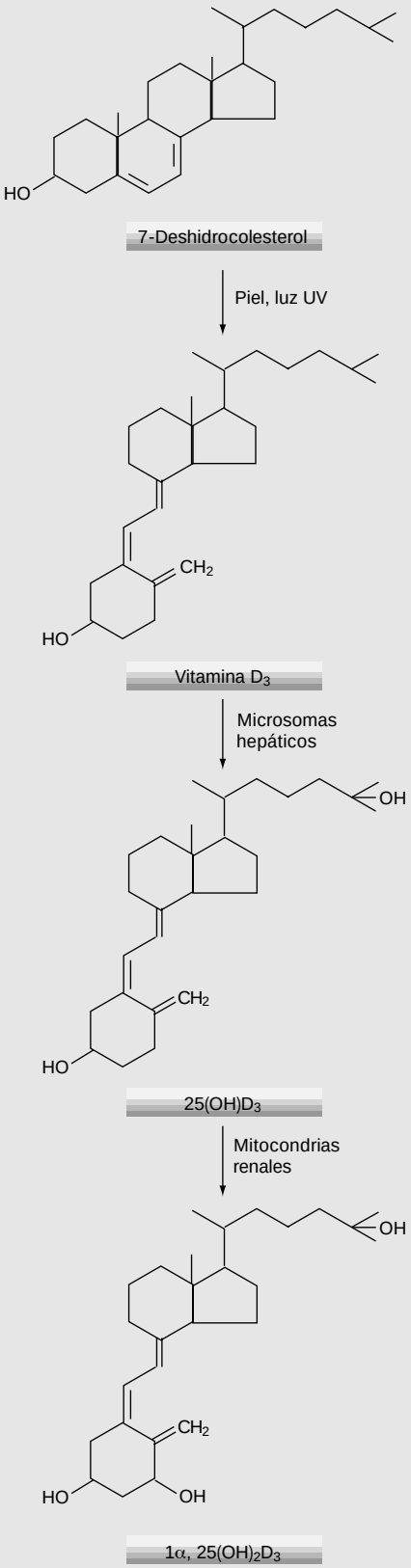


Fig. 57-2. Metabolismo principal de la vitamina D_3.

la vitamina D_3; 1 mg de vitamina D_2 equivale a 40.000 UI de actividad.

1.2. Colecalciferol (vitamina D_3), 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol o calcidiol) y 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)

Es la forma animal de la vitamina D. Se sintetiza normalmente en la piel merced a la irradiación ultravioleta que actúa sobre el precursor 7-deshidrocolesterol (fig. 57-2). El colecalciferol no es biológicamente activo sino que requiere la hidroxilación en posición 25, que ocurre en el microsoma hepático y en las mitocondrias, para convertirse en 25-hidroxicolecalciferol [$25(OH)D_3$]; esta hidroxilación microsómica no utiliza el citocromo P-450. El $25(OH)D_3$ sufre una segunda hidroxilación en posición 1α que tiene lugar en las mitocondrias de las células del túbulo renal, para convertirse en 1,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$]. Esta segunda hidroxilación es estimulada por la PTH; la hipocalcemia favorece también la síntesis, directamente o mediante liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia estimula la formación del metabolito $24,25(OH)_2D_3$, menos activo. La hipofosfatemia también estimula la síntesis de calcitriol. El propio metabolito regula negativamente su síntesis.

El $25(OH)D_3$ es el principal metabolito circulante de la vitamina D_3 y el que mejor expresa el estado de los depósitos de vitamina en un individuo. Estos depósitos dependen fundamentalmente de la exposición a los rayos solares y, en menor grado, de la dieta. Los métodos habituales de medida en plasma suelen medir simultáneamente los niveles de $25(OH)D_3$ y de $25(OH)D_2$ derivado de la alimentación; su concentración plasmática es de unos 30 ng/ml y se consideran anormales los valores inferiores a 10 ng/ml.

El $1,25(OH)_2D_3$ se considera actualmente como la hormona natural de la vitamina D. Es el producto que muestra mayor actividad biológica: unas 1.000 veces más potente que el $25(OH)D_3$, no requiere la presencia de hígado o riñón para mostrar su actividad y actúa con mayor rapidez que cualquier otro derivado. Habrá deficiencia de $1,25(OH)_2D_3$ en enfermos anéfricos o con insuficiencia renal grave y en pacientes con hipoparatiroidismo, ya que la PTH es el principal factor estimulante de su síntesis en la célula tubular renal (v. II, 2). La concentración plasmática es de unos 30 pg/ml.

1.3. 1α-Hidroxicolecalciferol (alfacalcidiol)

Es un metabolito sintético de la vitamina D. Requiere ser hidroxilado en posición 25 en el hígado, pero no es necesaria la intervención de la PTH ni del riñón, por lo que puede ser utilizado en enfermos con hipoparatiroidismo o con enfermedad renal grave. Su actividad biológica es algo inferior a la del $1,25(OH)_2D_3$, por lo que suele administrarse a dosis mayores.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

Se acepta que el papel fisiológico fundamental de la vitamina D es el de contribuir al mantenimiento de la homeostasia de la concentración plasmática de calcio y favorecer la mineralización ósea. Esto último lo hace a través del efecto anterior y tal vez también por actuación directa sobre los osteoblastos.

La vitamina D actúa a tres niveles.

2.1. En el intestino

El $1,25(OH)_2D_3$ facilita la absorción de calcio y fosfatos en el intestino por aumentar el transporte transcelular a través de las células de la mucosa. Ésta es la acción que se considera más importante para conseguir su objetivo y la que ha sido mejor estudiada a nivel molecular. El transporte transcelular implica: *a)* la entrada de calcio por el borde en cepillo o membrana luminal de la célula; éste es un proceso de transporte facilitado, ya que es saturable y a favor de un gradiente de concentración y *b)* la salida de calcio por la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico, merced a la acción de una ATPasa-Ca^+-dependiente y del sistema intercambiador Ca^{2+}/Na^+.

Existen dos hipótesis para explicar la acción de la hormona:

a) El $1,25(OH)_2D_3$ se fija a receptores específicos citosólicos y, al igual que otras moléculas esteroideas, penetra en el núcleo (v. cap. 3, VI), donde favorece la formación de ARNm para sintetizar proteínas fijadoras de Ca^{2+}. Estas proteínas actúan sobre la membrana luminal para facilitar la difusión transmembrana y sobre el citoplasma para facilitar el paso de calcio hasta los sistemas de transporte de la membrana basolateral.

b) La hormona facilita la entrada de Ca^{2+} antes que provoque la síntesis de proteínas fijadoras de dicho ion. En la membrana luminal, la hormona modifica su estructura lipídica y la velocidad de recambio de sus componentes, aumentando su fluidez y favoreciendo la velocidad de transporte para el calcio.

2.2. En el hueso

Las acciones de la vitamina D en el hueso son complejas y en parte contrapuestas, porque si bien en ausencia de vitamina D aparecen raquitismo y osteomalacia por desmineralización y formación de osteoide, la presencia excesiva provoca resorción del hueso con hipercalcemia y toxicidad tisular por exceso de calcio.

Existe, pues, una acción consistente en facilitar la mineralización del hueso, la cual puede ser simple consecuencia del aumento del producto $P \times Ca$ o de un efecto directo de la vitamina sobre el hueso. Asimismo, la vitamina D favorece la resorción ósea, aunque no queda muy clara la relación entre este efecto y el anterior, ni tampoco si tal efecto resortivo se da siempre o depende de las circunstancias. Por lo que se refiere a los efectos celulares, el calcitriol estimula tanto la actividad osteoblástica como la formación de los osteoclastos, aunque no actúa sobre los osteoclastos maduros.

2.3. En el riñón

Aunque hay datos contradictorios, se tiende a aceptar que la vitamina D facilita la reabsorción de calcio y fosfatos, al favorecer su reabsorción activa en el túbulo proximal. En cuanto a los fosfatos, esta acción es inversa a la de la PTH.

2.4. Interacción entre vitamina D y parathormona

De lo expuesto en la descripción de las acciones de la PTH y de la vitamina D se desprende que el efecto neto de la PTH es aumentar el calcio y reducir el fosfato séricos, mientras que el de la vitamina D es elevar el calcio y los fosfatos. Al igual que ocurre en otros sistemas metabólicos, se aprecian mecanismos de autorregulación mediante los cuales se mantiene la homeostasia del calcio y de los fosfatos. El calcio es el principal regulador de la secreción de PTH; si aquél aumenta, la secreción de PTH disminuye, y viceversa. También el fosfato regula la secreción de PTH, pero lo hace indirectamente, porque el aumento de fosfato, al formar complejos con el calcio, reduce la concentración de calcio ionizado y aumenta la secreción de PTH, la cual reducirá la concentración de fosfato. Así pues, este sistema de regulación sirve al efecto neto de la PTH, que es elevar el calcio sérico y reducir el de fosfato. Del mismo modo, a niveles altos, tanto el calcio como el fosfato reducen la producción de $1,25(OH)_2D_3$ en el riñón y aumentan la de $24,25(OH)_2D_3$; el $1,25(OH)_2D_3$ eleva el calcio y el fosfato séricos, pero el $24,25(OH)_2D_3$ es mucho menos activo, lo que tiende a reducir y controlar el nivel sérico de estos iones.

En otro orden de interacción, se aprecia un reforzamiento mutuo entre la acción de la PTH y la de la vitamina D sobre el hueso. Además, mientras que la PTH favorece la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ en el riñón, este último actúa directamente sobre las células paratiroideas e inhibe en ellas la producción de PTH.

3. Características farmacocinéticas

La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado; los preparados hidroxilados lo hacen en tramos más altos y con mayor rapidez que el colecalciferol. La absorción requiere la presencia de sales biliares, estando reducida en casos de cirrosis biliar, tras resecciones de intestino o en casos de enfermedad celíaca. La fijación de sales biliares con colestiramina reduce también la absorción de la vitamina D; en todos estos casos puede aparecer osteomalacia. La absorción también disminuye con la edad. Es discutida la existencia de circu-

lación enterohepática para la vitamina D y sus metabolitos.

En el plasma está fijada en su mayor parte a una globulina α denominada proteína fijadora de vitamina D, que tiene mayor afinidad por el derivado $25(OH)D_3$ que por el colecalciferol o el derivado $1,25(OH)_2D_3$. La semivida de la $25(OH)D_3$ es de 2-3 semanas y de 6 semanas en anéfricos, observándose el efecto máximo hacia los 15 días; la semivida del $1,25(OH)_2D_3$ es de 5-8 horas y su efecto máximo se observa a los 3 días. El exceso de vitamina D administrada se almacena en el tejido graso. El metabolismo produce un gran número de metabolitos inactivos.

4. Reacciones adversas

La administración excesiva de vitamina D produce un cuadro tóxico de hipervitaminosis que suele verse más a menudo en niños tratados con dosis elevadas, pero también se aprecia en adultos. La dosis causante varía según la sensibilidad particular de cada individuo; suele establecerse alrededor de las 50.000 UI/día o más. Es más fácil si el individuo está tomando tiazidas simultáneamente. Los primeros síntomas guardan relación con la hipercalcemia que origina: debilidad, cansancio, fatiga, náuseas y vómitos; por afectación renal, pérdida de la capacidad de concentrar la orina, con poliuria, polidipsia y nocturia. Es posible el depósito de calcio en tejidos blandos: riñón (nefrocalcinosis), vasos sanguíneos, corazón y pulmón. Su tratamiento requiere la suspensión inmediata de vitamina D, dieta baja en calcio, glucocorticoides e infusión abundante de líquidos. Se discute la utilidad de la administración de furosemida.

También la aplicación excesiva de calcitriol y Ca^{2+} en enfermos con osteodistrofia (v. 5.*b*) puede originar hipercalcemia, elevación del complejo iónico calciofósforo y precipitación de cristales en tejidos blandos (córnea, conjuntiva, etc.). Por ello es imprescindible que el índice Ca × P nunca pase de 70.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipoparatiroidismo. Se trata de un proceso que cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles séricos bajos de $1,25(OH)_2D_3$. El objetivo de su tratamiento es mantener calcemias de 8,5-9,5 mg/100 ml y evitar tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia. Puede utilizarse vitamina D, ajustando la dosis, que es muy variable por ser impredecible la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa renal en ausencia de PTH. Puede empezarse con 20.000 U/día, siendo a veces necesarias dosis 10 veces mayores. Si se prefiere el calcidiol, cabe comenzar con 20 μg, pudiendo requerirse hasta 200 μg. Probablemente hoy sea de elección el calcitriol, empezando con 0,25-0,50 μg y aumentando hasta que sea necesario (en casos excepcionales llegan a requerirse 5 μg). En todo caso, debe administrarse simultáneamente calcio (1-2 g/día).

Cuando el hipoparatiroidismo se establece en forma aguda tras una paratiroidectomía, debe administrarse calcio intravenoso y comenzarse en cuanto sea posible con calcio y vitamina D (o sus metabolitos) orales. De éstos debe preferirse el calcitriol por su rapidez de acción.

b) Osteodistrofia renal. Este término se refiere al conjunto de alteraciones óseas que aparecen en la insuficiencia renal crónica. Fundamentalmente son de dos tipos: las debidas a exceso de PTH (hiperparatiroidismo secundario) y las debidas a exceso de aluminio. Las primeras constituyen la «osteopatía de alto recambio», con aumento del número de unidades de remodelación, y las segundas la «osteopatía de bajo recambio», en que en general existe un exceso de osteoide. La osteopatía de alto recambio básicamente equivale a la «osteítis fibrosa quística», que también puede verse en el hiperparatiroidismo primario. El exceso de PTH en la insuficiencia renal se debe a varios actores: retención de fosfatos que disminuye la calcemia y falta de síntesis del calcitriol en el riñón lo que, además de contribuir a la hipocalcemia, representa una liberación del freno que dicho metabolito ejerce directamente sobre las células paratiroideas. El exceso de aluminio se debe principalmente al agua de diálisis aunque pueden contribuir otros factores, como el componente alumínico de las sales que se utilizan como quelantes del fosfato.

La principal aplicación de la vitamina D y, más concretamente, de sus metabolitos en la osteodistrofia renal es el tratamiento —o, en su caso, prevención— de la osteopatía de alto recambio, mediante la inhibición de la secreción de PTH. Dicha inhibición se desarrolla en parte por corrección de la hipocalcemia y en parte por actuación directa sobre la glándula, hecho que ocurre sobre todo cuando se administra calcitriol IV. Por vía oral se administran tanto el calcitriol como el alfacalcidiol o incluso el calcidiol, si bien el más usado es el primero a la dosis de 0,25-1,5 μg/día. Se pueden usar dosis más altas a días alternos o incluso dos veces a la semana. La vía IV queda restringida a pacientes en diálisis.

La utilización de los derivados de la vitamina D comporta el riesgo de hipercalcemia que debe vigilarse cuidadosamente y el de calcificación de partes blandas, aun con calcemias normales, por elevación del producto fosfocálcico. Por ello, sólo se debe administrar cuando se tiene controlado el nivel de fosfato sérico mediante la restricción dietética y la administración de quelantes de fosfato (sales de aluminio). El control del hiperparatiroidismo requiere asegurar un aporte de calcio adecuado.

Los metabolitos de la vitamina D también están indicados en los casos en que se detecte osteomalacia y ésta no guarde relación con la intoxicación alumínica.

c) Osteomalacia. La osteomalacia es un trastorno caracterizado por un defecto de la mineralización ósea. Cuando la enfermedad se produce en la infancia, se denomina *raquitismo.* Los mecanismos más frecuentemente implicados son un déficit de vitamina D o sus metabolitos, o una depleción de fosfatos. La falta de vitamina D

se califica como carencial cuando es debida a disminución de la exposición a la luz solar o a falta de aporte dietético. En realidad, esta segunda circunstancia por sí sola no suele causar enfermedad y en general aparece asociada a la primera. Más frecuente es la falta de vitamina D de origen malabsortivo. Por qué la malabsorción puede dar lugar a falta de vitamina D, cuando la fuente principal —y en general suficiente— de la misma es la piel, es algo que continúa sin esclarecerse. La osteomalacia por déficit de metabolitos de la vitamina D tiene su principal ejemplo en la insuficiencia renal, a cuya disminución en la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ se ha hecho ya referencia (v. *b)*. También existe una falta de producción de calcitriol en la «osteomalacia dependiente de la vitamina D de tipo I», una enfermedad muy poco frecuente. Es también infrecuente la «osteomalacia dependiente de la vitamina D de tipo II», caracterizada por alteraciones en el receptor del calcitriol y resistencia a éste.

Se discute si los tratamientos anticomiciales pueden provocar una falta de vitamina D o no, atribuida en este caso a que los antiepilépticos con efecto inductor enzimático favorecerían el catabolismo de la $25(OH)D_3$.

El tratamiento de una osteomalacia por falta de vitamina D o de sus metabolitos consiste lógicamente en la administración de éstos. En las formas carenciales —malabsortivas incluidas— algunos autores propugnan utilizar vitamina D —aunque deba hacerse a grandes dosis—, en parte por razones económicas (es mucho más barata) y en parte por razones biológicas. Consideran que es el preparado más fisiológico, entre otras cosas porque permite que continúen funcionando los sistemas metabólicos de regulación, lo que hace más difícil la intoxicación. En el otro extremo, otros autores prefieren utilizar siempre los metabolitos. Basan su preferencia en que son de actuación más rápida, en que en caso de producir intoxicación, ésta es más controlable y en que por ser más polares que la vitamina D, son menos dependientes de los mecanismos de absorción de los lípidos.

Cualquiera que sea la pauta que se prefiera, otras dos ideas generales de interés son las siguientes: es muy difícil definir *a priori* la dosis necesaria en un enfermo concreto, debiendo ajustarse de acuerdo con los resultados obtenidos [modificación de la calcemia, de la concentración sérica de fosfatasa alcalina y, en su caso, de la concentración sérica de 25(OH)D]; se debe estar atento al riesgo de desarrollo de intoxicación (hipercalcemia).

La *osteomalacia carencial* probablemente deba tratarse simplemente con dosis fisiológicas de vitamina D (unas 1.000 U/día o bien 10.000 U por semana o cada 15 días), tras un mes con dosis superiores, para rellenar los depósitos (10.000 U/día). Si se prefieren los metabolitos, puede utilizarse calcidiol, a la dosis de 1 μg/kg y día, o calcitriol, a razón de 0,5 μg/día. La *osteomalacia malabsortiva* puede tratarse con vitamina D por vía oral, empezando con 20.000 U/día (pueden ser necesarias dosis mucho mayores: 200.000 U/día), o por vía parenteral (50.000-100.000 U/mes IM). También puede utilizarse calcidiol (3-5 μg/kg/día) o calcitriol (0,5-2 μg/día). La *osteomalacia por síntesis defectuosa* de calcitriol probablemente deba tratarse con dosis fisiológicas de éste (0,5-1 μg/día), aunque hay quien encuentra justificado administrar calcidiol (1 μg/kg/día). Seguramente no tiene sentido mantener el empleo de vitamina D, de la que habrían de darse 100.000-200.000 U/día. En la resistencia periférica al calcitriol pueden llegar a requerirse hasta 60 μg/día. La osteomalacia por anticonvulsivantes puede tratarse con la misma pauta que las carenciales. Mucho menos frecuente que la osteomalacia por falta de vitamina D es la debida a depleción de fosfatos, en general por una tubulopatía renal fosfatúrica. En tal situación suele coexistir una síntesis inadecuada de $1,25(OH)_2D_3$, siendo aconsejable por lo tanto la administración de 1-2 μg/día de calcitriol y 1-4 g/día de fosfato elemento, repartido éste en 4-5 tomas.

d) Osteoporosis. La utilización de la vitamina D debe ser considerada desde dos puntos de vista. El primero contempla la vitamina D como factor cuya carencia o reducción puede favorecer el desarrollo de la osteoporosis ya que queda dificultada la absorción de calcio y ello estimula la secreción de PTH, con el consiguiente aumento en el número de unidades de remodelación y tendencia hacia la osteoporosis, como ya se ha comentado. En tal caso, la administración de vitamina D restituye una carencia. El segundo atiende a la opinión de que el calcitriol (y no la vitamina D ni el calcidiol) actúa farmacológicamente y mejora la osteoporosis. La dosis de vitamina D es de 800 U/día, o bien dosis mayores administradas semanal o bisemanalmente. También se puede administrar calcidiol.

Como ya se señaló anteriormente (I, 5, *b*), en la osteoporosis con fractura de cadera es pauta adecuada la administración de calcio (1.500 mg/día) y vitamina D (800 U/día). En la osteoporosis con fractura vertebral debe asociarse, además, un fármaco antirresortivo (estrógenos, difosfonatos o calcitonina). En este tipo de osteoporosis, algunos autores recomiendan la utilización de calcitriol en lugar de vitamina D, quizá porque eluda el control metabólico de la 1α-hidroxilasa renal, permitiendo alcanzar concentraciones de metabolito activo más altas, pero su eficacia no está todavía establecida con certeza.

IV. CALCITONINA

1. Origen y características químicas

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado en las células C del tiroides. Posee un puente disulfuro de cisteína en 1-7 que es esencial para su actividad. Su secreción depende de la concentración de Ca^{2+} en plasma: el aumento de calcio provoca la síntesis y liberación de calcitonina, mientras que la hipocalcemia las reduce (fig. 57-1).

La calcitonina no es el único producto codificado por su gen. En el SNC, el producto principal es el denominado péptido genéticamente relacionado con la calcitonin a (CGRP: *calcitonin gene-related peptide*), de significado aún incierto (v. cap. 24).

Se conoce la estructura de la molécula de calcitonina de siete especies animales distintas. Las diferencias pueden ser grandes (hasta 16 aminoácidos entre la humana y la bovina), pero 6 de los 7 residuos aminoterminales son constantes. Las formas más potentes son la de pez (salmón y anguila) y la de pollo; la de pez es 20 veces más potente que la humana.

Para uso terapéutico existen tres formas de calcitonina: la humana, la de salmón y una modificación de la de anguila denominada **elcatonina.**

2. Acciones fisiológicas

La acción fundamental se realiza en el hueso, donde inhibe el fenómeno de resorción. Como consecuencia, reduce los niveles circulantes de calcio. La inhibición de la resorción ósea se debe a la acción inhibidora sobre los osteoclastos. El efecto hipocalcemiante agudo es poco apreciable en el adulto normal, en el que la resorción es lenta, pero se observa bien en el niño, en el que hay una gran velocidad de recambio óseo, así como en la enfermedad de Paget. En realidad se desconoce su auténtica trascendencia fisiológica.

Su acción es inversa a la de la PTH; ambas se ejercen en el hueso y ambas provocan estimulación de AMPc, pero es posible que se trate de compartimientos de AMPc diferentes. Por supuesto, las dos actúan sobre receptores distintos. La calcitonina previene y reduce la resorción ósea estimulada por la PTH, tanto *in vivo* como *in vitro.*

Posee propiedades analgésicas cuando se administra en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y en algunos estudios se ha observado que puede facilitar la liberación de β-endorfina.

3. Características farmacocinéticas

Varían de unas formas a otras, por lo que se tomará la de salmón como referencia. Se administra por vía parenteral ya que se inutiliza en el estómago. La biodisponibilidad por vía IM y SC es del 70 %. Por vía SC, la concentración máxima se alcanza a los 30 min y desaparecen de la circulación en unas 12 horas. Se metaboliza principalmente en el riñón; la semivida es de unos 30 min por vía IV y de 60-90 min por vía IM.

Tanto la calcitonina de salmón como la elcatonina se absorben también por vía nasal; suele recomendarse una dosis mayor por esta vía, por razones de biodisponibilidad.

4. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas tienen lugar cuando el fármaco se administra por vía inyectable y consisten en molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) que aparecen en el 10 % de los casos, trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos) y dolor local en el sitio de inyección. Las molestias digestivas pueden ser prevenidas con benzamidas y el enrojecimiento con indometazina.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Enfermedad de Paget. Hoy día, prácticamente no tiene sentido en la enfermedad de Paget la utilización de calcitonina, sustituida con ventaja por los difosfonatos.

b) Hipercalcemias. Las causas de hipercalcemia son muy variadas, pero las más frecuentes, con mucho, son la hiperparatiroidea y la neoplásica. El tratamiento estándar consiste en la rehidratación con suero salino, 500-1.000 ml/h, y la administración del diurético furosemida, que inhibe la reabsorción de calcio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (v. cap. 47). Si ello no es suficiente, debe recurrirse a difosfonatos o a la mitromicina. En los casos en que es urgente disminuir la calcemia, 400 U de calcitonina pueden hacerla descender en 1-2 mg/dl en pocas horas. La dosis puede repetirse cada 4-6 horas durante unos días. Al cabo de 4 días pierde su efecto antihipercalcemiante.

c) Osteoporosis. Aunque la calcitonina tradicionalmente se utilizaba en forma inyectable, hoy se prefiere la vía intranasal. Por esta vía, la dosis recomendada por la FDA es de 200 U/día de calcitonina de salmón.

d) Dolor asociado a metástasis óseas. La calcitonina puede tener acción analgésica por sí misma, pero su máxima eficacia se alcanza en dolores asociados a procesos metastásicos óseos; la dosis es de 100-200 U/día.

V. OTROS COMPUESTOS

1. Difosfonatos

1.1. Características químicas

Los difosfonatos (bisfosfonatos en la literatura anglosajona) son compuestos análogos a la molécula de pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; este doble grupo fosfónico confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida. Las dos valencias libres del átomo de C se unen a radicales, R_1 y R_2. El R_1, junto con los átomos de P, forman un «tridente» mediante el cual el difosfonato se une a los cristales de hidroxiapatita con gran afinidad y, por lo tanto, al hueso; esta unión es particularmente firme cuando R_1 es un radical -OH. El radical R_2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un grupo amino.

En la actualidad existen varios difosfonatos: **etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, tiludronato** y **risedronato.**

1.2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Por su gran afinidad por el fosfato cálcico en fase sólida se unen a la hidroxiapatita y se acumulan en el hueso. Al igual que el pirofosfato, pueden inhibir tanto la formación y la agregación como la disolución de los cristales de fosfato cálcico; pero a la propiedad de inhibir la disolución de cristales de hidroxiapatita, se suma la de inhibir la resorción ósea. Esta actividad antirresortiva ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro.* Además de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita, inhibe la activación o reclutamiento de osteoclastos provocado por la PTH, la PTHrP, el calcitriol, las prostaglandinas y las citocinas (IL-1 y TNF).

La acción antirresortiva varía con independencia de su capacidad para inhibir la mineralización. Así, el alargamiento de R_2 incrementa fuertemente la potencia antirresortiva sin modificar la potencia inhibidora de la mineralización; por ello, los nuevos productos, como el alendronato y el tiludronato, son de 100 a 1.000 veces más potentes antirresortivos que el etidronato, pudiéndose administrar con fines antirresortivos a dosis que no inhiben la mineralización del hueso.

La acción antirresortiva se aprecia en diversas situaciones clínicas: osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia por resorción ósea (especialmente, la de enfermedades malignas) y probablemente también en la resorción provocada por metástasis óseas. Alguno de los productos, como el alendronato, no sólo impide la pérdida de masa ósea sino que parece que puede aumentarla.

1.3. Características farmacocinéticas

Se absorben por vía oral con dificultad, siendo su biodisponibilidad del 1 a 10 %. Su avidez por el hueso hace que el 20-50 % aproximadamente se fije a él, siendo su semivida circulante de unos 15 a 60 min. Resisten la hidrólisis, por lo que se eliminan sin modificar por vía renal, con un aclaramiento próximo al de la inulina. Al fijarse tan intensamente al hueso, su acción biológica persiste mucho más tiempo que su presencia en plasma; de hecho, aunque la resorción fisiológica libera el difosfonato en la solución circundante, es captado de nuevo por las células y es fijado a la hidroxiapatita. Su acción persiste largo tiempo una vez suspendida la medicación.

1.4. Reacciones adversas

En general se toleran bien. Pueden provocar algunas reacciones digestivas, en forma de náuseas y diarrea. El etidronato puede ejercer su acción desmineralizante y provocar un estado osteomalácico. Preocupan en general las reacciones a largo plazo, dada la pertinaz fijación al hueso. Por su escasa biodisponibilidad se recomienda administrarlos en ayunas, con abundante agua para evitar la esofagitis. Con el pamidronato se ha descrito una fugaz aparición de fiebre y leucopenia.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de la osteoporosis, el difosfonato de elección actualmente es el alendronato que, al igual que los estrógenos, parece que no disminuye tanto la incidencia de fracturas vertebrales como las de cadera; la dosis es de 10 mg/día por vía oral; se recomienda tomarlo en bipedestación y con abundante agua, para evitar lesiones de esofagitis. Con el etidronato no se ha estudiado la repercusión sobre la fractura de cadera; se administra por vía oral a la dosis de 400 mg durante 2 semanas cada 3 meses. El pamidronato se da a la dosis de 150 mg/día.

En la enfermedad de Paget se administran etidronato o clodronato en ciclos de 3-6 meses a la dosis de 400 u 800 mg/día, respectivamente, por ser los que existen en España, pero parecen más eficaces el pamidronato a la dosis de 30-90 mg IV en 4 horas, cada 3-12 meses y el alendronato, 40 mg/día durante 6 meses por vía oral, o 5-10 mg IV durante 4 horas, cada 3-12 meses. Los ciclos se repiten cuando la actividad de la enfermedad (valorada por la cifra sérica de fosfatasa alcalina) vuelve a estar aumentada.

En la hipercalcemia de las enfermedades malignas está indicado el clodronato IV, 5 mg/kg/día administrados en 5 horas, durante 5 días. La calcemia comienza a disminuir hacia el tercer día y alcanza su valor mínimo hacia el séptimo; por vía oral para hipercalcemias menos intensas, la dosis es 2.400 mg/día.

Por su capacidad de inhibir la mineralización, se ha utilizado el etidronato para evitar la mineralización y la osificación ectópicas, pero su eficacia no está plenamente comprobada.

2. Mitramicina (plicamicina)

Es un antibiótico aislado del *Streptomyces plicatus,* de elevado peso molecular, que contiene un grupo policíclico cromofórico al cual se adhieren dos cadenas de azúcares (fig. 57-3). Se comporta como agente citotóxico y antitumoral, merced a su asociación al ADN, pero con independencia de esta acción, altera o interfiere en la acción de los osteoclastos, por lo cual inhibe la resorción ósea y reduce la calcemia. Debido a esta última acción, se utiliza en la *hipercalcemia* a dosis 10 veces menores que las necesarias para alcanzar efecto antitumoral. Reduce los niveles de calcio en suero y orina, y la eliminación urinaria de hidroxiprolina. El descenso de la calcemia empieza a las 24-48 horas de la administración de 25 μg/día, que suele hacerse en infusión IV para evitar molestias digestivas; el efecto dura de forma variable, entre 5 y

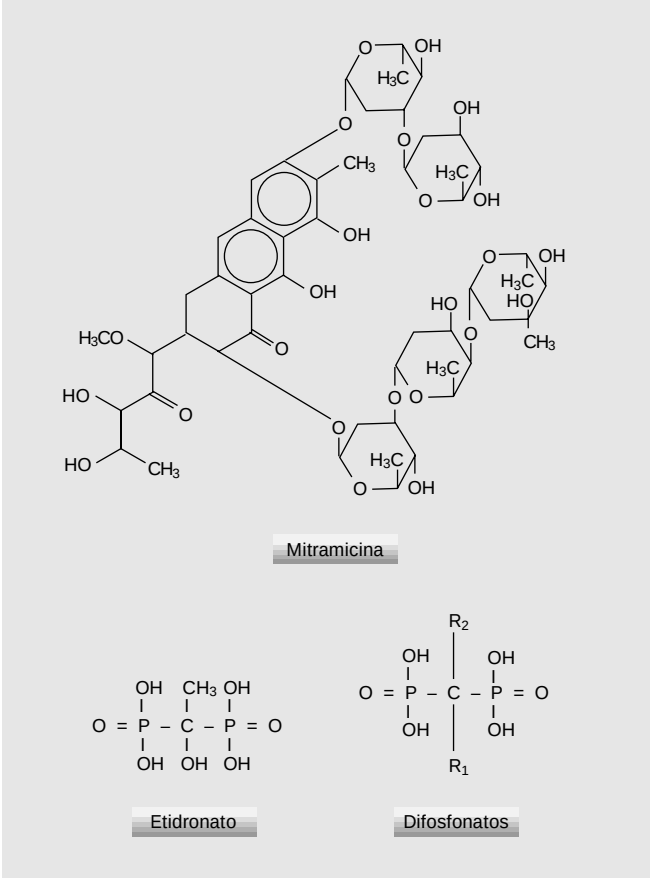


Fig. 57-3. Estructura de la mitramicina y los difosfonatos.

15 días. En ocasiones se ha utilizado en la enfermedad de Paget.

Sus efectos tóxicos son frecuentes y serios: náuseas y vómitos, trombocitopenia, leucopenia, hipocalcemia, trastornos hemorrágicos y toxicidad hepática y renal.

3. Fluoruros

El fluoruro sódico se deposita preferentemente en el hueso y el esmalte. En el hueso tiene la capacidad de estimular su formación si hay una concentración adecuada de calcio, fosfato y vitamina D; por ello se ha propuesto su utilización para el tratamiento de la osteoporosis aunque se tienen dudas respecto a su eficacia, pues si bien aumenta la masa ósea, este aumento no se acompaña de clara mejoría en las condiciones mecánicas del hueso. En el esmalte se fija a la capa más externa, la endurece y la hace más resistente a la desmineralización; la sedimentación del fluoruro al parecer consiste en un intercambio iónico con iones hidroxilo o citrato.

Los fluoruros se pueden absorber tanto por vía digestiva como pulmonar.

Profilácticamente es útil para evitar la *caries dental;* para ello se utiliza la fluoración del agua potable de forma que no se supere la concentración de 1-1,5 ppm. Esta fluoración puede ser comunitaria o doméstica. A nivel individual puede aplicarse en forma de colutorios o de geles. El colutorio contiene fluoruro sódico al 0,05 % (uso diario) o al 0,2 % (uso semanal) y debe ser retenido en la boca durante 1 min. El gel contiene fluorfosfato acidulado y se aplica a los dientes durante varios minutos, una vez por semana.

Si se exceptúa su acción en hueso y esmalte, el resto de sus acciones son perjudiciales ya que inhibe enzimas, deprime los procesos respiratorios tisulares e interfiere en la coagulación. Estas acciones aparecen con *dosis tóxicas.* Las reacciones adversas son frecuentes (30-50 % de pacientes), presentándose como molestias reumáticas (sinovitis de las grandes articulaciones en las extremidades inferiores) y gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, vómitos y hemorragia). La intoxicación aguda produce un cuadro tóxico gastrointestinal y nervioso, con hipocalcemia e hipoglucemia, cuyo tratamiento es sintomático y de apoyo general. La intoxicación crónica provoca la *fluorosis,* que se caracteriza por la instauración de una osteosclerosis. Aparecen exostosis, calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. Se origina también la fluorosis dental.

4. Nitrato de galio

El nitrato de galio, estudiado inicialmente como agente terapéutico en el cáncer, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia. Esto se debe a su capacidad de inhibir la actividad osteoclástica, tanto *in vitro* como *in vivo:* inhibe la respuesta a la PTH y a las linfocinas. Muestra especial afinidad por las áreas óseas con mayor actividad metabólica, donde se incorpora a la hidroxiapatita y la hace más resistente a la disolución y la resorción.

Se requiere un nivel estacionario, por encima de 1 mg/l, que se consigue con dosis de 100-200 mg/m^2/día en infusión IV. La infusión se mantiene durante 5-7 días para producir normocalcemia en pacientes cancerosos con hipercalcemia.

Puede producir náuseas y vómitos, hipocalcemia e hipofosfatemia y, especialmente, nefrotoxicidad que es el factor más limitante de su empleo. Puede también reducir la hemoglobina, el hematócrito y la capacidad total de fijación de hierro, con aumento de los niveles séricos de hierro.

BIBLIOGRAFÍA

American Society for Bone and Mineral Research. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism,* 3.ª edición. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.

Azria M. *The calcitonins: physiology and pharmacology.* Basilea: Karger, 1989.

Cinime. Fluoruros en dentífricos, colutorios, geles y comprimidos (trad. de *Drug and Therap Bull*). *Inf Ter Segur Soc* 1981; 5: 219-221.

Compston JE. The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ* 1994; 309: 711-715.

Evans RA. Hypercalcemia: What does it signify? *Drugs* 1986; 31: 64-74.

Francis RM. Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. *Current Therap Res* 1995; 56: 831-851.

Geddes AD, De Souza SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ. Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. *Bone Miner Res* 1994; 8: 265-306.

Hamdy RC. Clinical features and pharmacological treatment of Paget disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 421-450.

Hosking DJ. Advances in the management of Paget's disease of bone. *Drugs* 1990; 40: 829-840.

Hosking DJ. Paget's disease of bone: an update on management. *Drugs* 1986; 30: 156-173.

Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone.* Londres: Martin Dunitz, 1991.

Lidsay R. Fluoride and bone-Quantity versus quality. *N Engl J Med* 1990; 322: 845-846.

Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.

Mundy GR, Martin TJ. *Physiology and pharmacology of bone.* Berlín: Springer, 1993.

Mundy GR. *Bone remodeling and its disorders.* Londres: Martin Dunitz, 1995.

Ott SM. Calcium and vitamin D in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. En: Marcus R, ed. *Osteoporosis.* Oxford: Blackwell Sci. Pub., 1994.

Parfitt AM. Use of calciferol and its metabolites and analogues in osteoporosis: current status. *Drugs* 1988; 36: 513-520.

Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.

Riggs BL, Melton LJ. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management,* 2.ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven, 1995.

Rosen CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51: 537-551.

Spector TD, Huskisson EC. A rational approach to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1989; 37: 205-211.

Todd PA, Fitton A. Gallium nitrate: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cancer-related hypercalcemia. *Drugs* 1991; 42: 261-273.

58

Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético

J. Flórez

Los factores patogénicos responsables de la aparición de una anemia son múltiples, por lo que su tratamiento correcto exige la tipificación exacta de la causa responsable. La terapéutica farmacológica de carácter estrictamente etiológico es muy limitada. En el presente capítulo, sólo se abordará el estudio de los factores cuya carencia produce anemia de carácter deficitario: el hierro, los factores vitamínicos ácido fólico y vitamina B_{12}, y los factores de crecimiento hemopoyético.

I. HIERRO Y SALES DE HIERRO

1. Hierro en el organismo: necesidades y metabolismo

Aunque el hierro abunda en la naturaleza, no resulta fácilmente disponible para el hombre dado que se encuentra en forma de óxidos e hidróxidos férricos o en forma de polímeros, formas que son poco aptas para la absorción. La importancia del hierro en el organismo se basa en el papel indispensable que desempeña en la composición y la función de la hemoglobina como elemento esencial de transporte de oxígeno a los tejidos, de mioglobina, de las enzimas con estructura hem (citocromos microsómicos y mitocondriales, catalasas y peroxidasas), de las enzimas metaloflavoproteínas (xantinooxidasa y otras oxidasas mitocondriales). De todo el hierro, el 80 % se destina a la función eritrocítica; de ahí que sea la anemia la manifestación más fácilmente visible cuando existe una deficiencia de hierro por un desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; esta anemia es de tipo microcítico e hipocrómico.

El organismo humano es altamente avaro del hierro que posee, permitiendo que se pierda muy poco en su recambio: alrededor de 1 mg al día en un adulto normal; esta pérdida se produce a través de los hematíes que se eliminan por vía digestiva y de las células epiteliales que se descaman. En la mujer menstruante, la pérdida aumenta, llegando a ser de 0,5-2 mg más por día de menstruación; si toma anticonceptivos que facilitan el manchado diario o utiliza dispositivos intrauterinos, las pérdidas de hierro pueden ser aún mayores. En el embarazo, las mujeres ceden 3-4 mg/día al feto. Las hemorragias, agudas o crónicas, y las donaciones repetidas de sangre constituyen los procesos más importantes de pérdida de hierro y son causa de su déficit si no son compensadas por un aporte suficiente.

El hierro se absorbe a partir de los alimentos, en los que se encuentra en forma de hem o en forma inorgánica; la forma hem es la más fácilmente absorbible, siendo su absorción independiente de la composición de la dieta, pero cuantitativamente sólo representa el 5 % del hierro existente en una dieta normal. La forma inorgánica es, en cambio, la más abundante, pero su biodisponibilidad es sólo del 5-10 % y su absorción depende del estado del epitelio intestinal y de la composición de la propia dieta: los fosfatos y otras sales dificultan la absorción, mientras que el ácido ascórbico y la carne la facilitan.

El adulto varón necesita alrededor de 1 mg/día para ajustarse a la pérdida, mientras que la mujer menstruante requiere 1,5 mg/día; estas necesidades aumentan en las épocas de crecimiento y durante el embarazo. En el recién nacido los requerimientos diarios son de 67 μg/kg, en el niño 22 μg/kg, en el adolescente 22 μg/kg y en el embarazo 80 μg/kg. El contenido de hierro en la dieta occidental es de unos 15-20 mg; los alimentos más ricos en hierro son las vísceras (hígado y corazón), los huevos, el trigo, las ostras, los frutos secos, que contienen más de 5 mg/100 g; de valor intermedio son la carne, los pescados, las verduras verdes y los cereales (1-5 mg/100 g); de escaso valor, la leche y sus derivados y las verduras no verdes. Dada la pobre biodisponibilidad de la mayor parte del hierro presente en la dieta, no es de extrañar que las deficiencias dietéticas, tan extendidas en numerosos países y en bolsas de población de los países del Primer Mundo, se acompañan de balances negativos de hierro, sobre todo en las personas que más lo utilizan. Incluso con una dieta normal, la embarazada puede tener un balance negativo.

La absorción del hierro se lleva a cabo en el duodeno y en la primera porción del yeyuno, de donde pasa directamente al plasma o permanece en las células de la mucosa. La absorción, en la que puede participar una pro-

teína de tipo ferritina, se incrementa cuando los niveles endógenos disminuyen o cuando aumenta la eritropoyesis; la cantidad máxima absorbida es de unos 3-4 mg/día.

En el plasma, el hierro es transportado en asociación a una β_1-glucoproteína, la *transferrina,* que posee dos sitios de fijación por molécula. Es sintetizada en el hígado y su síntesis aumenta en respuesta a un déficit de hierro, al embarazo y a los estrógenos. Esta proteína tiene la propiedad de identificar receptores específicos de membrana de forma que el complejo hierro-transferrina interactúa con estos receptores y penetra en la célula; ahí se libera el hierro que permanece en la célula mientras que la transferrina es devuelta. El 80 % aproximadamente del hierro plasmático será utilizado por el sistema eritrocitario; la vida del hematíe es de unos 120 días, tras los cuales son catabolizados por el sistema reticuloendotelial. Parte del hierro pasa al plasma y otra permanece como depósito. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg.

Dentro del organismo, la mayor fracción de hierro corresponde a la hemoglobina (unos 2,5 g en total), la cual contiene cuatro átomos por molécula, es decir, 1,1 mg de hierro por mililitro de hematíes. La mioglobina y las enzimas contienen el 12 % del hierro total (138 mg) y el resto se encuentra en forma de depósito asociado a proteínas, principalmente en el sistema reticuloendotelial y en los hepatocitos. La principal proteína es la *ferritina,* cuyo peso molecular es 450 kD, estando compuesta por 24 subunidades poliméricas que forman una especie de concha en cuyo interior se aloja el hierro en forma de fosfato de óxido férrico hidratado. Cuando las moléculas de ferritina se agregan, constituyen moléculas de *hemosiderina.* En total, retienen alrededor de 1 g.

2. Depleción de hierro

Es siempre el resultado del desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; en circunstancias normales, lo habitual es que se deba a un aumento de la pérdida por hemorragias, reconocibles o no; pero si el contenido de la dieta es escaso, situaciones en las que se requiere más, como el embarazo o el crecimiento, pueden desencadenar un balance negativo.

Tabla 58-1. Contenido en hierro de diversas sales

Sal de hierro	Cantidad (mg)	Hierro elemental (mg)
Fumarato ferroso	200	65
Gluconato ferroso	300	35
Glicina sulfato ferroso	225	40
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso, anhidro	200	60
Polisacárido complejo	330	40 (Fe^{3+})
Ferritina	100	20 (Fe^{3+})

Si la hemorragia es lenta y crónica, no se modifica la concentración de hemoglobina porque se movilizan los depósitos: sólo habrá anemia cuando los depósitos se hayan deplecionado, por lo que la anemia no es un indicador suficientemente sensible de la depleción férrica. El indicador precoz de la depleción inicial será la hemosiderina de la médula ósea, pero para eso se requiere efectuar una aspiración. Cuando la saturación de la transferrina sérica es del 15 % o menos (o inferior al 10 % en los niños pequeños) y la capacidad total de fijación de hierro está aumentada (> 400 mg/dl), significa que existe un déficit de hierro. Sin embargo, se puede establecer ya el diagnóstico con un nivel de ferritina sérica menor de 12 μg/l.

3. Preparados orales de hierro

Su utilización clínica queda restringida a las anemias de carácter ferropénico.

3.1. Características principales

La vía más habitual de administración es la oral, siendo preferible la forma ferrosa ya que se absorbe mejor que la forma férrica y los compuestos quelados en el intestino. Puesto que el contenido de hierro varía de un preparado a otro, es preciso calcular la dosis en términos de hierro elemental (tabla 58-1).

Es necesario proporcionar hierro suficiente desde el principio del tratamiento de una anemia ferropénica. A veces, y basándose en que se tolera mal, puede haber una clara infradosificación; la dosis no debe bajar de los 100 mg de hierro elemental al día. El hierro se absorbe mejor cuando se administra fuera de las comidas, pero a menudo es mejor administrarlo con la comida porque: *a)* aunque se absorba algo menos, la cantidad suministrada cubre con creces la disminución de la absorción y *b)* la tolerancia será mejor y aumentará el cumplimiento terapéutico.

Existen preparados de liberación controlada y con cubierta entérica, con el fin de evitar su liberación en el estómago, donde resulta más irritante, y de mejorar su liberación y absorción en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. El problema que puede aparecer es que el preparado de hierro no se disgregue convenientemente en la porción intestinal deseada y la rebase sin dar tiempo a que se absorba en forma adecuada; además, el coste suele ser mayor.

3.2. Respuesta al tratamiento

La respuesta reticulocítica comienza al tercero o cuarto día. La hemoglobina aumenta a razón de 100-200 mg por 100 ml y día; una vez normalizada la cifra de hemoglobina, se debe continuar la administración durante 3 o 4 meses para replecionar los depósitos de hierro. Una vez

que esto se ha conseguido, no es necesario continuar el tratamiento a menos que persistan las pérdidas o el cuadro de malabsorción. Son causas de respuesta mala o incompleta las siguientes: mal diagnóstico, deficiencia de otro factor (p. ej., ácido fólico), enfermedad intercurrente que afecta la médula ósea (p. ej., insuficiencia renal), pérdida continuada de sangre, malabsorción del hierro, mal cumplimiento o dosis escasa o preparado de liberación retardada.

3.3. Principales preparados

Aunque existen formulaciones ferrosas y férricas muy variadas, la más barata y no menos eficaz es el **sulfato ferroso,** que contiene 60 mg de hierro elemental por 200 mg de sal anhidra o por 300 mg de sal hidratada. Otras sales ferrosas son: **gluconato, ascorbato, lactato, glutamato, ferroglicina** y **complejo polisacárido.** En forma férrica existen: **hierro-succinilcaseína, hierro-sorbitex, ferritina, hierro-dextrano** y **ferrocolinato.**

Los preparados pueden ser únicos o compuestos en formulaciones con ácido fólico, vitamina B_{12} y otras vitaminas. Los preparados compuestos no tienen justificación alguna porque confunden la prescripción y la respuesta y presentan productos innecesarios o a dosis insuficientes. Sólo se aceptan los preparados de hierro y ácido fólico para uso profiláctico en el embarazo.

3.4. Reacciones adversas y precauciones

Las reacciones agudas más frecuentes son las gastrointestinales, en forma de náuseas, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea, anorexia y pirosis; estos efectos pueden disminuir asociándolo al alimento aunque ello implica una reducción en la absorción. Además, pueden agravar otros síntomas gastrointestinales que presente el enfermo. Es recomendable empezar con una dosis más pequeña e ir aumentándola gradualmente para mejorar la tolerancia. Suele afirmarse que otras sales diferentes del sulfato son menos lesivas para la mucosa gástrica; es preciso comprobar si esa pretendida inocuidad es real o se debe a que se administra menor cantidad de hierro elemental y desaparece al administrar dosis equivalentes.

La administración de una dosis tóxica puede producir un cuadro de envenenamiento agudo, que se ha visto sobre todo en niños que ingerían jarabes que contenían un preparado de hierro (v. cap. 60).

Si los depósitos se han replecionado y no hay pérdidas, la persistencia en la administración de hierro produce sobrecarga que se manifiesta en forma de hemocromatosis. También puede provocar hemocromatosis en anemias que no se deban a deficiencia férrica: anemias hemolíticas (a menos que cursen también con déficit), talasemia, anemias refractarias y personas que reciban frecuentes transfusiones.

4. Formas parenterales

Sólo se deben usar si la forma oral fracasa: porque la pérdida de hierro excede la cantidad absorbible por vía oral, porque es urgente una repleción inmediata, porque no se tolera o no se cumple la prescripción oral o porque no hay posibilidad de absorción.

Las formas más extendidas son el **hierro-dextrano** y el **hierro-sorbitol,** pero existen también el **hidróxido-glucano** y una forma de **ferritina;** en todas ellas, el hierro se encuentra en forma férrica. Nunca deben asociarse la forma parenteral y la forma oral, pues una de las dos resulta innecesaria.

4.1. Hierro-dextrano

Forma un complejo que es disociado por el sistema reticuloendotelial, dejando libre el hierro para su ulterior utilización; una pequeña parte permanece varias semanas como complejo. Puede administrarse por vía IM profunda o por infusión IV.

En ocasiones produce reacciones anafilácticas, que pueden ser graves, o reacciones más suaves, del tipo de urticaria, fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos y linfadenopatía regional. Por eso se recomienda administrar una dosis inicial pequeña de prueba y disponer de medidas de protección antialérgica. Es más controlable la vía IV, ya que se puede interrumpir la infusión tan pronto aparezcan los primeros síntomas; hay quien desaconseja por completo la vía IM.

Dosificación: la dosis total en forma de hierro elemental se calcula de acuerdo con fórmulas diversas, una de las cuales puede ser:

$$\text{g hierro} = 0{,}66 \cdot \text{peso (kg)} \cdot \left[100 - \frac{\text{hemoglobina (g/dl)} \cdot 100}{14{,}8}\right]$$

La dosis máxima total no debe exceder de 2 g, en cursos de unos 100 mg/día.

4.2. Hierro-sorbitol

Se da por vía IM, pero no por vía IV. Si se ha administrado hierro por vía oral, deben transcurrir 24 horas antes de iniciar la vía parenteral. Una parte de la cantidad inyectada se elimina por vía renal.

II. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS: ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B_{12}

Las anemias megaloblásticas se deben a la carencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}, por cuanto ambos son elementos indispensables para la síntesis de ADN. La mé-

dula ósea es el tejido que presenta mayor índice de crecimiento y división celular; esta división exige la síntesis permanente de ADN, por lo que, si no se produce a la velocidad necesaria, las células crecen y elaboran ARN y proteínas, pero no ejecutan su división mitótica. Aparece así una sangre caracterizada por una intensa reducción celular, junto con la imagen característica de hematíes macrocíticos en los que está aumentada la relación ARN/ADN, muy sensibles a la destrucción. Morfológicamente, la médula ósea muestra una imagen hipercelular, rica en megaloblastos y pobre en células maduras. Esta anemia se acompaña con frecuencia de leucopenia y trombocitopenia.

1. Funciones del ácido fólico y de la vitamina B_{12}

1.1. Funciones del ácido fólico

El ácido fólico está compuesto por una molécula de la base nitrogenada pteridina, unida mediante grupo metilénico al grupo *p*-aminobenzoilglutamato (fig. 58-1). En la naturaleza, los folatos aparecen como pteroiloligoglutamatos ($PteGlu_n$), en los que puede haber de uno a nueve residuos (n) de glutamato. Los folatos naturales se dan en su forma reducida, bien como ácido 7,8-dihidro (FH_2) o como ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico (FH_4).

Los folatos se comportan en el tejido de mamífero como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de 1 carbono, para lo cual sirven igualmente como aceptores y como donantes de dichas unidades. Los folatos pueden incorporar las unidades monocarbonadas en las siguientes formas: 5-metil (5-metil-H_4PteGlu), 10-formil, 5-formil, 5,10-metenil, 5,10-metilén y 5-formiminotetrahidrofolatos. Como tales intervienen en una gran variedad de reacciones relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de los nucleótidos, pero para ello los folatos tienen que estar en su forma activa, es decir, como derivados tetrahidro. Aunque la función de los folatos se describe como la propia de una coenzima, la molécula de folato no permanece fijada a la enzima sino que más bien actúa como cosustrato; por consiguiente, la capacidad de FH_4 de servir como catalizador en cualquiera de estas reacciones depende de su capacidad para regenerar su unidad monocarbonada a partir de las reacciones enzi-

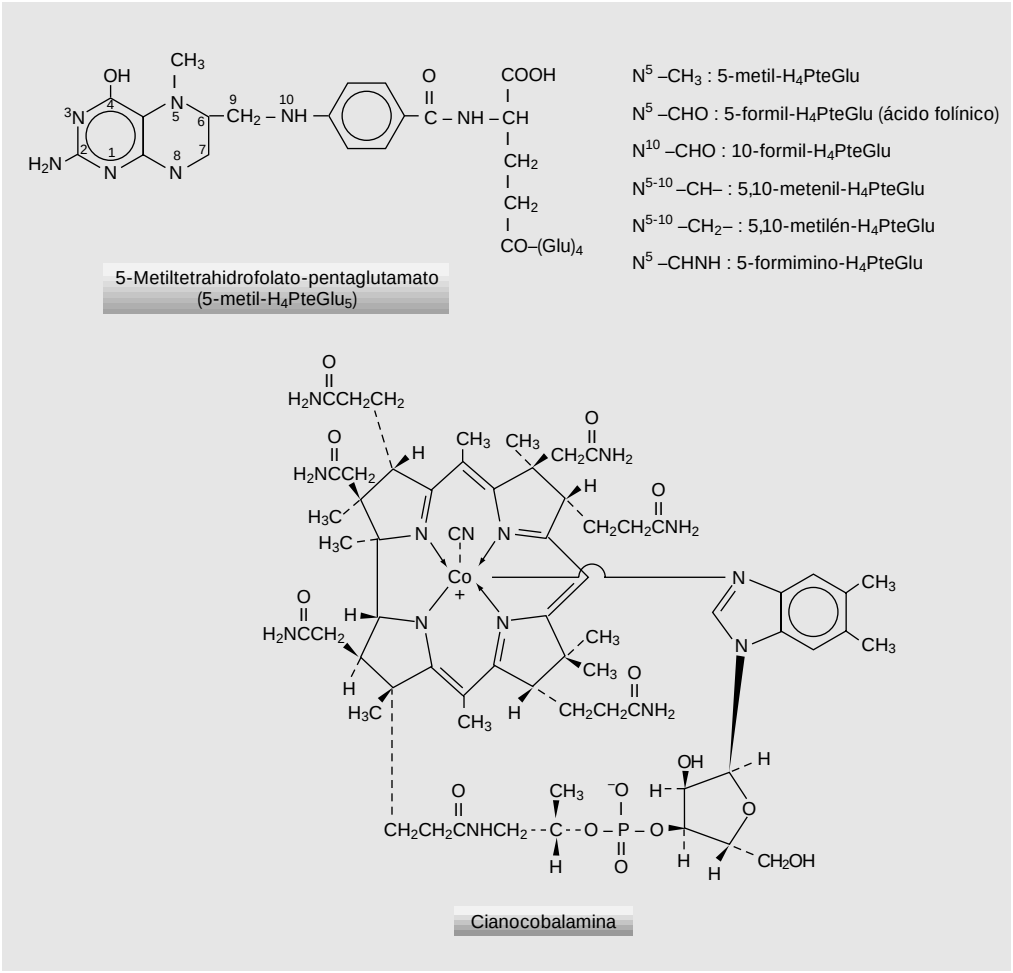


Fig. 58-1. Estructura del ácido fólico y de la vitamina B_{12}.

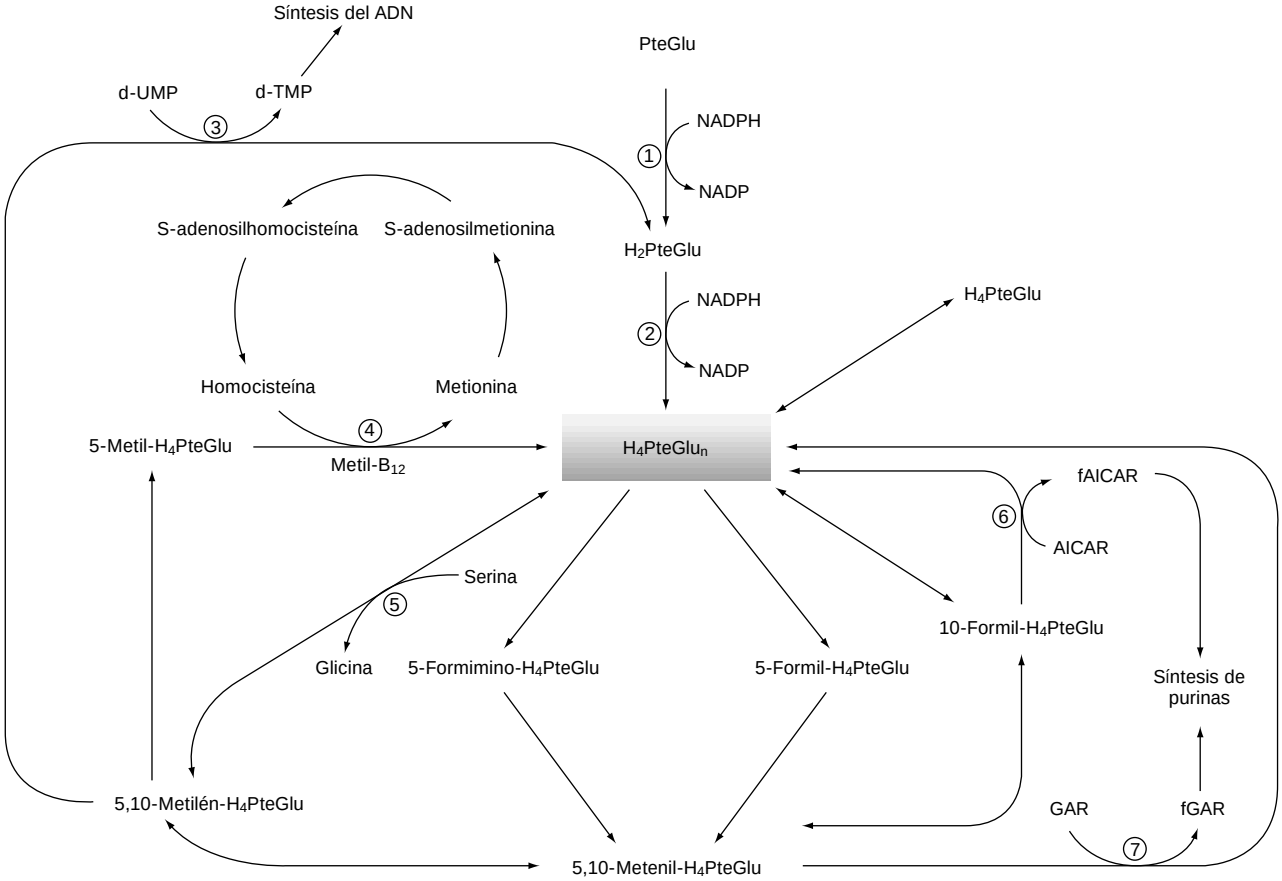


Fig. 58-2. Principales reacciones mediadas por el ácido fólico y la vitamina B_{12} en la transferencia de unidades monocarbonadas. 1 y 2: dihidrofólico-reductasa; 3: timidilato-sintetasa; 4: metionín-sintetasa; 5: serín-transhidroximetilasa; 6: aminoimidazol-carboxamido-ribótido-sintetasa; 7: glicinamido-ribótico-sintetasa. d-UMP: desoxiuridín-monofosfato; d-TMP: desoxitimidín-monofosfato; PteGlu: pteroilglutámico; fAICAR: formilaminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; AICAR: aminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; GAR: glicinamido-ribonucleótido; fGAR: formilglicinamido-ribonucleótido.

máticas que interrelacionan a los diversos folatos. Por consiguiente, si alguna de estas reacciones resulta interferida por la ausencia de algún elemento indispensable, ello repercutirá sobre el resto de las vías metabólicas en que intervienen los folatos.

Entre las reacciones en las que intervienen los tetrahidrofolatos en sus diversas formas, destacan:

a) Síntesis de metionina. Este proceso es especialmente importante porque explica la génesis de la anemia megaloblástica cuando existe una deficiencia de folatos o de vitamina B_{12} (cobalamina). El 5-metil-H_4PteGlu, que es la principal forma de folato en plasma y la que penetra inicialmente en las células, dona el radical metilo a la cobalamina para formar metilcobalamina, y ésta lo transfiere a la homocisteína para formar metionina (fig. 58-2). Esta reacción presenta dos importantes peculiaridades, una estrictamente relacionada con el metabolismo de los folatos y otra relacionada con la importancia biológica de la metionina. En primer lugar, al metilar la cobalamina, el 5-metil-H_4-PteGlu se convierte en H_4Pte-Glu, que es el origen de todas las demás formas monocarbonadas de los folatos; por consiguiente, si no hay cobalamina disponible para ser metilada, el folato queda retenido en forma metilada y no se producen las de más reacciones que requieren otras formas de folato, como síntesis de purinas, de ácido timidílico, etc. (v. más adelante). En segundo lugar, la síntesis de metionina y la consiguiente formación de su derivado S-adenosilmetionina resultan indispensables para que se puedan realizar varias reacciones de metilación de gran importancia biológica, así como la biosíntesis de proteínas y de poliaminas. La deficiencia de B_{12}, pues, ocasionará una deficiencia en metionina y S-adenosilmetionina con amplia repercusión metabólica.

b) Conversión de serina en glicina. El carbono β de la serina es la principal fuente de elementos monocarbonados; la donación se realiza al H_4PteGlu para formar 5,10-metilén-H_4PteGlu, convirtiéndose la serina en glicina; el fosfato de piridoxal actúa como cofactor. El 5,10-metilén-H_4PteGlu ocupa un papel central en el metabolismo de los folatos, ya que se puede oxidar y convertir en 5,10-metenil-H_4PteGlu (síntesis de purinas), puede ser reducido a 5-metil-H_4PteGlu (síntesis de me-

tionina) o ser utilizado directamente en la síntesis de d-TMP.

c) Síntesis de bases púricas. Los folatos actúan en dos etapas distintas: el 5,10-metenil-H_4PteGlu para la formilación del glicinamido ribonucleótido (C8 de la base púrica) y el 10-formil-H_4PteGlu para la formación del aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (C2 de la base púrica).

d) Síntesis de d-TMP. La síntesis de ácido timidílico es el paso limitante de la velocidad de síntesis de ADN. El ácido timidílico se forma por metilación del d-UMP merced a la acción de la timidilato-sintetasa; actúa como cofactor el 5,10-metilén-H_4PteGlu, que queda reducido durante la reacción en ácido dihidrofólico (H_2PteGlu). Para recuperarlo y convertirlo en forma activa como ácido tetrahidrofólico se requiere la acción de la dihidrofólico-reductasa. Los inhibidores de esta enzima, como el metotrexato, producen acumulación del folato en forma reducida, con grave repercusión para la vida celular (v. cap. 61, fig. 61-3).

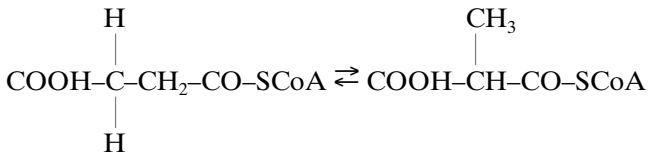
1.2. Funciones de la vitamina B_{12}

La **cianocobalamina** es la forma en que inicialmente se aisló y purificó la vitamina B_{12}, pero como tal es un artefacto del proceso con el que originalmente se aisló, y no la forma natural. Las dos formas activas como coenzimas son la **desoxiadenosilcobalamina** y la **metilcobalamina;** existe también la **hidroxicobalamina** como forma natural. Desde el punto de vista farmacológico se emplean en clínica la cianocobalamina y la hidroxicobalamina por su buena absorción y estabilidad.

La estructura de las cobalaminas es compleja (figura 58-1). Se caracteriza por poseer: *a)* un anillo de corrina que consta de cuatro núcleos pirrólicos unidos, en forma parecida a la del hem, a un átomo de cobalto; *b)* una estructura nucleotídica en la que la base es el 5,6-dimetilbenzimidazol, y el azúcar ribosa está unido mediante enlace α-glucosídico, y *c)* el nucleótido está unido al anillo de corrina por dos enlaces: uno fijado directamente al Co y otro al anillo pirrólico D mediante un radical aminopropanol.

La única reacción mediada por la metilcobalamina que se ha identificado en los mamíferos es la metilación de la homocisteína para formar metionina, antes descrita. Actúa como enzima la 5-metil-H_4PteGlu-homocisteína-metiltransferasa, a la cual se asocia la cobalamina para ser metilada. Ya se ha indicado la problemática que se produce en el metabolismo de los folatos cuando faltan la cobalamina o el propio 5-metil-H_4PteGlu, y su repercusión sobre la síntesis de ADN; pero la metionina se convierte en S-adenosilmetionina (SAM) por acción de la metionín-adenosiltransferasa y la SAM se comporta como un donador de radicales metilo en varias reacciones de gran importancia biológica. Entre ellas destacan las siguientes: *a)* síntesis del fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, a partir de la fosfatidiletanolamina; *b)* síntesis de carnitina; *c)* O-metilación de catecolaminas por la COMT; *d)* N-metilación de la noradrenalina para formar adrenalina; *e)* síntesis de la melatonina, y *f)* metabolización de la histamina.

La desoxiadenosilcobalamina interviene en la conversión de la metilmalonil-CoA, en succinil-coenzima A, lo que representa la migración de un grupo metilo desde la cadena principal a una cadena lateral:



Esta reacción es un paso de la vía catabólica de la propionil-CoA, que deriva de la degradación de la valina y la isoleucina.

La carencia de vitamina B_{12} origina la anemia perniciosa. El componente de anemia megaloblástica ya se ha analizado al explicar la participación del ácido fólico. La característica afectación del sistema nervioso, sin embargo, resulta más difícil de explicar porque es exclusiva de la carencia de la cobalamina y no de los folatos. Para algunos autores, la deficiencia de SAM contribuiría a perturbar la síntesis de membranas en el sistema nervioso. Para otros, sería consecuencia de la alteración en el metabolismo de la metilmalonil-CoA: su acumulación conllevaría la inhibición competitiva de la malonil-CoA y, por lo tanto, de la biosíntesis de ácidos grasos, indispensables para el rápido recambio lipídico de las vainas de mielina; además, la propia metilmalonil-CoA podría sustituir la malonil-CoA originando ácidos grasos con cadenas ramificadas, que alterarían la estructura de las vainas mielínicas.

2. Características farmacocinéticas

2.1. Folatos

Los folatos de la dieta son preferentemente derivados poliglutamato; en el tubo digestivo sufren hidrólisis para convertirse en pteroilmonoglutamato que, en su forma reducida, es absorbido en el duodeno y el yeyuno por un sistema de transporte. Una pequeña parte puede ser 5-metilada en la propia pared intestinal, pero la mayor parte lo hace en el hígado, desde donde sale al plasma; de ahí que la forma principal de folato en plasma sea como 5-metil-H_4-PteGlu. Este derivado (y otros monoglutamatos) penetra por transporte activo en las células de los tejidos, donde se transforma en poliglutamatos, que participan en el intercambio metabólico monocarbonado. El hígado excreta 5-metil-H_4PteGlu por la bilis, pero vuelve a ser reabsorbido en la circulación enterohepática. Una pequeña parte de folatos se elimina por la orina. El recambio de los depósitos de folatos en el organismo humano es lento, menos del 1 % al día.

Se han descrito algunas proteínas que fijan folatos con particular afinidad en el plasma (en ciertas situaciones), en la leche e, intracelularmente, en las mitocondrias y en el citoplasma.

2.2. *Vitamina B_{12}*

La vitamina B_{12} de la dieta se halla en forma de hidroxicobalamina y adenosilcobalamina (o de cianocobalamina si se administra como tal). El ácido gástrico y las enzimas proteolíticas separan las cobalaminas presentes en los tejidos y, una vez liberadas, se fijan al *factor intrínseco* del estómago, una glucoproteína segregada por las células parietales. La formación de este complejo es indispensable para la absorción de la cobalamina: por una parte, queda protegido de la acción ulterior de enzimas digestivas y, por la otra, reconoce específicamente al receptor situado en la mucosa del íleon, al cual se une con gran afinidad y es transportado en forma activa. Este tipo de absorción activa, que requiere la existencia de factor intrínseco, tiene una importancia decisiva para la absorción de dosis fisiológicas de cobalamina (1-5 μg). Existe también un sistema de absorción por difusión que no requiere factor intrínseco, pero es operativo sólo cuando se proporcionan grandes cantidades de vitamina B_{12}.

En el proceso de absorción, la vitamina se disocia del complejo y pasa al plasma, donde se fija a otras proteínas específicas denominadas transcobalaminas (α y β-globulinas), de las que se conocen tres variedades. La cobalamina recién absorbida se fija a la transcobalamina II que la lleva al hígado y otros tejidos, entre ellos la médula ósea, donde será utilizada para la hemopoyesis. El hígado es el principal órgano de depósito, ya que contiene alrededor del 90 % del total. La velocidad de recambio diaria es del 0,05-0,2 % del depósito total, lo que representa 2-8 μg/día. Se eliminan 0,5-5 μg/día por la bilis, del que puede recuperarse el 65-75 % al entrar en la circulación enterohepática; también se elimina por la orina y las heces. La eliminación urinaria aumenta cuando se administra cobalamina exógena: tras la inyección de 0,1-1 mg de cianocobalamina se elimina el 50-90 % en 48 horas; con la hidroxicobalamina, la eliminación urinaria es más lenta porque se fija más a proteínas.

3. Aplicaciones terapéuticas

La aplicación fundamental es en la *anemia megaloblástica;* puesto que sus características hematológicas son similares, tanto si se debe a una deficiencia de vitamina B_{12} como de ácido fólico, es preciso asegurarse primero del factor responsable porque no son intercambiables. Ciertamente, dosis altas de ácido fólico corrigen la anemia causada por deficiencia de cobalamina, pero no la alteración neurológica, por lo que si sólo se da ácido fólico, la lesión neurológica puede progresar hasta hacerse irreversible, de ahí la necesidad obligada de conocer la etiología de toda anemia megaloblástica.

En los casos graves (trombocitopenia intensa con peligro de hemorragia, leucopenia intensa con riesgo de infección, anemia grave u otras complicaciones), está justificado iniciar el tratamiento sin esperar a establecer el diagnóstico exacto: 1 mg de vitamina B_{12} junto con 15 mg de ácido fólico por vía IM o IV. Fuera de estos casos, es preciso establecer el diagnóstico previamente y administrar sólo el elemento deficitario.

3.1. *Indicaciones del ácido fólico*

Las anemias megaloblásticas por deficiencia de ácido fólico pueden deberse a múltiples causas: *a)* desnutrición y dietas inadecuadas; *b)* embarazo y lactancia; *c)* enfermedad celíaca; *d)* anemia hemolítica que exige una intensa producción de hematíes; *e)* mielofibrosis crónica; *f)* dermatitis exfoliativa; *g)* malabsorción congénita de folatos; *h)* esprue tropical; *i)* fármacos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y primidona) que incrementan el catabolismo del ácido fólico o alteran su absorción; *j)* anemia sideroblástica; *k)* escorbuto; *l)* fármacos antimaláricos que contienen pirimetamina; *m)* tratamientos con metotrexato, y *n)* tratamientos prolongados con cotrimoxazol. En todos estos casos, excepto en la terapéutica con metotrexato que requiere el ácido folínico, se administra ácido fólico o la dosis de 5 mg/día.

Es conveniente administrar ácido fólico de forma profiláctica en las siguientes situaciones: *a)* niños prematuros (50 μg/día); *b)* embarazo (100-200 μg/día); *c)* mielofibrosis crónicas (5 mg en días alternos); *d)* estados hemolíticos crónicos (5 mg/día), y *e)* diálisis por insuficiencia renal (1-5 mg después de cada diálisis).

Son ya numerosos los datos que indican que el ácido fólico a dosis bajas (unos 0,4 mg), administradas alrededor del tiempo de la concepción, limita el riesgo de que el embrión desarrolle *trastornos en el cierre del tubo neural,* que después se manifiestan en forma de anencefalia, encefalocele o espina bífida. Se desconoce el mecanismo de dicha influencia.

Cuando una mujer ha tenido ya un hijo con ese problema, el riesgo de recurrencia en el segundo es unas 10 veces mayor, pero el 95 % de los casos aparece sin que haya habido antecedentes previos. Por lo tanto, una acción profiláctica exige una administración generalizada. Como el tubo neural se cierra hacia los días 15-28 de la concepción (29-42 después de la última menstruación), cuando todavía se desconoce si ha habido embarazo, es evidente que para que la administración sea eficaz, la mujer debe tomar el ácido fólico a diario estando en edad de concebir (y especialmente si ha dejado de tomar anticonceptivos). Las autoridades sanitarias recomiendan que las mujeres reciban preparados polivitamínicos diarios enriquecidos, como mínimo, con 0,4 mg de ácido fólico al día.

Los preparados son: **ácido fólico,** que en el organismo se convertirá en ácido tetrahidrofólico; la dosis habitual por vía oral es de 0,25-1 mg/día. Se encuentra incluido en numerosos preparados que constan de mezclas de vitaminas y minerales. La administración de estos productos con fines profilácticos sólo está justificada cuando hay ra-

zones para pensar que existe un consumo mayor que lo que se aporta en la dieta. El **ácido folínico (citrovorum** o **leucovorina)** es el 5-formil-tetrahidrofólico, forma reducida metabólicamente activa, que no requiere, por lo tanto, la existencia de dihidrofólico-reductasa, sino que se convierte en el hígado en 5-metil-H_4PteGlu. Se absorbe con rapidez por vía oral y parenteral, empezando a actuar a los pocos minutos; su $t_{máx}$ es de 1,5-2 horas, la duración de su acción, de 3-6 horas y se elimina por orina en el 80-90 %. Se utiliza principalmente para vencer la acción tóxica producida por dosis altas de metotrexato (v. cap. 61, II, 5).

Se ha propuesto que algunas alteraciones neurológicas y psiquiátricas del anciano pueden deberse a insuficiencia de folatos: fatiga, irritabilidad, olvidos, depresión, insomnio y estreñimiento; sin embargo, estos síntomas son característicos del envejecimiento natural y no es fácil responsabilizar a la carencia de folatos como causante específico de estos síntomas.

3.2. Indicaciones de la vitamina B_{12}

En las fases tempranas de la terapéutica de deficiencias en cobalamina es necesario rellenar los depósitos de cobalamina; esto se consigue administrando 10 inyecciones de 1 mg de cobalamina, una cada día o en días alternos.

Las indicaciones más precisas son las siguientes: *a)* anemia perniciosa por atrofia de mucosa gástrica, en la que se requiere tratamiento permanente; *b)* síndrome posgastrectomía total, que también requiere un tratamiento permanente; *c)* resección ileal que impide la absorción; *d)* anomalías anatómicas del intestino delgado; *e)* deficiencias nutritivas; *f)* malabsorción congénita de cobalamina; *g)* deficiencias congénitas de factor intrínseco o de transcobalamina II, y *h)* metilmalonilaciduria, defecto metabólico por el que el metilmalonato no se puede transformar en succinato.

Los preparados utilizados son la **cianocobalamina,** que en el organismo pierde el grupo CN^-, y la **hidroxicobalamina.** En la práctica, su eficacia es similar; es mejor administrarlas por vía parenteral, IM o SC; la vía oral debe quedar restringida a deficiencias nutritivas que cursan con normalidad de la capacidad absortiva del intestino.

En casos de anemia perniciosa no complicada o de deficiencia nutricional, la dosis es de 100 μg/día durante 5-10 días, seguida de 100-200 μg al mes hasta la remisión total. Si hay complicaciones graves que exigen una medicación inmediata, 1 mg de vitamina B_{12} más 15 mg de ácido fólico por vía parenteral, seguidos de 5 mg/día de ácido fólico y 1 mg/día de cobalamina durante una semana.

La vitamina B_{12} es absolutamente inútil, sola o combinada con otros preparados de vitamina B, para el tratamiento de neuralgia del trigémino, diversas neuropatías, esclerosis múltiple, hepatitis víricas, alteraciones psiquiátricas, tirotoxicosis o ambliopía.

III. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMOPOYÉTICO

Los factores de crecimiento hemopoyético son hormonas glucoproteicas que regulan la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras hemopoyéticas, así como la función de las células sanguíneas ya maduras. Se han aislado, purificado y clonado varias de estas hormonas, obteniéndose actualmente en cantidades abundantes merced a la tecnología de ADN recombinante las siguientes: los factores estimulantes de colonia granulocítica (G-CSF) y de colonia granulocítica-macrofagocítica (GM-CSF), la interleucina 3 y la eritropoyetina. Aunque todos se están ensayando en la clínica, han obtenido aprobación hasta ahora el rhG-CSF (**filgrastim,** obtenido de *Escherichia coli* y **lenograstim**), el rhGM-CSF (**molgramostim** o **sargramostim,** obtenido de levaduras) y la rh-eritropoyetina o **epoetina,** obtenida de células ováricas de hámster.

1. Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)

El lenograstim es idéntico al G-CSF natural; el filgrastim tiene una actividad biológica idéntica pero, al ser obtenido de bacterias, no está glucosilado y posee un grupo metionilo N-terminal. Ambos son indistintos en la práctica. Su actividad es idéntica a la del factor natural, estimulando la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células progenitoras de la línea neutrófilo-granulocítica, hasta convertirlas en neutrófilos funcionalmente maduros. Estas células son estimuladas aún más en los sitios de inflamación e infección. En combinación con otros factores estimulantes, el filgrastim puede actuar también sobre otras líneas celulares dentro del sistema hemopoyético.

El G-CSF produce un incremento del número de neutrófilos que es proporcional a la dosis; acelera la recuperación de la neutropenia en pacientes con neutropenia idiopática, congénita o cíclica, en la anemia aplásica, en el síndrome mielodisplásico, en el sida tratado con zidovudina y otros antivíricos, y en la neutropenia provocada por la terapéutica anticancerosa a la cual puede prevenir también. Ejerce el mismo efecto en la neutropenia secundaria al trasplante de médula ósea. La respuesta es rápida, iniciándose a las pocas horas o días de la administración; cuanto mayor sea la neutropenia, más tiempo tardará en aparecer la respuesta. La intensidad final del efecto depende de la causa originaria de la neutropenia, de la dosis y de la duración total del tratamiento. Cuanto más grave sea la neutropenia, mayor y más sostenido deberá ser el nivel plasmático que deberá alcanzarse, y no siempre el efecto será clínicamente apreciable. Además, puede haber situaciones, como la neutropenia afebril causada por quimioterapia, en las que el producto acelere algo la recuperación de neutrófilo, pero que no repercuta en menor tiempo de hospitalización ni en el ahorro de otras medidas necesarias. Así pues, deberá seleccionarse

bien a los pacientes, asegurándose de que realmente se les proporciona auténtico beneficio.

No se absorbe bien por vía oral. La biodisponibilidad por vía SC es del 45 % y el $t_{máx}$ es de 2-8 horas; la semivida por vía IV es de 1,5 horas y por vía SC es de 4,7 horas, pero baja a 2 horas al aumentar el número de neutrófilos. Es completamente metabolizado en el organismo.

En general es bien tolerado. Puede producir dolores óseos (20-25 %) que ceden con analgésicos, al cesar la medicación o, incluso, espontáneamente. Aumenta la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica y el ácido úrico durante el tratamiento, pero no se aprecian síntomas clínicos. En ocasiones se ha observado esplenomegalia. En algunos pacientes con mielodisplasia ha desarrollado una leucemia mielógena.

No se conocen todavía las posibles interacciones entre el filgrastim y la quimioterapia citotóxica; puesto que las células mieloides en división rápida son potencialmente más sensibles a los citotóxicos, se recomienda no administrar el filgrastim en un período de 24 horas antes y después de la quimioterapia.

El filgrastim se utiliza por vía SC (en inyección o en infusión) en dosis iniciales de 1,5-5 μg/kg, una vez al día durante 14 días que se aumentan paulatinamente hasta un máximo de 100 μg/kg. Se recomienda la vía IV, en infusión o en bolo, cuando existe trombocitopenia. En pacientes que reciben quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante de médula ósea, la dosis inicial es de 10 μg/kg/día. La dosis de lenograstim en los trasplantes de médula ósea es de 150 $\mu g/m^2$/día en perfusión IV de 30 min; en caso de quimioterapia con citostáticos, se administra la misma dosis por vía SC.

2. Factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

Es una glucoproteína con una masa molecular de 14 kD. El factor obtenido por técnicas de ADN recombinante ejerce acciones idénticas a las del factor natural. Es producido por células T activadas, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Su espectro de acción celular es mayor que el del G-CSF, ya que abarca un amplio número de líneas progenitoras de granulocitos y macrófagos, células eritroides, megacariocitos y eosinófilos. Su acción plena requiere la acción concurrente de otros factores hemopoyéticos según la línea celular que haya de desarrollarse. También actúa sobre células ya maduras, manteniendo la viabilidad y la función de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos (p. ej., la función bactericida y tumoricida y la capacidad de producir sus propias citocinas). El GM-CSF es también un potente inhibidor de la migración de neutrófilos, inmovilizándolos en el área inflamatoria.

Puede administrarse por vía SC e IV. Se absorbe con facilidad por vía SC, con un $t_{máx}$ de 4-6 horas. Se metaboliza y excreta con rapidez, siendo su semivida de eliminación de 1-2 horas (IV) o 2-3 horas (SC). En personas sanas, la respuesta celular aparece a los 2 o 3 días; en pacientes con depresión de la médula ósea tarda más tiempo en aparecer (1-2 semanas). Se administra a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, enfermos cancerosos sometidos a quimioterapia, enfermos con sida que presentan neutropenia a causa del tratamiento con fármacos antivíricos y pacientes con anemia aplásica. Puede ser peligroso en síndromes mielodisplásicos por la posibilidad de que provoquen la progresión hacia la leucemia.

Sus reacciones adversas son la fiebre y el dolor de origen óseo, elevaciones pasajeras de creatinina y aminotransferasa plasmáticas, extravasación capilar de líquido con efusión pericárdica o pleural. Se ha observado existencia de anticuerpos sin consecuencias clínicas.

En la quimioterapia del cáncer se emplea por vía SC, 5-10 μg/kg/día, durante unos 14 días. En el trasplante de médula ósea se da en infusión IV durante 4-6 horas, por un máximo de 30 días, a la dosis de 10 μg/kg/día.

3. Eritropoyetina

3.1. Acciones fisiofarmacológicas

La eritropoyetina es una glucoproteína con una secuencia de 165 aminoácidos, glucosilada en varios sitios hasta alcanzar un peso molecular final de 30,4 kD. La **epoetina** se prepara mediante tecnología de ADN recombinante, a partir de cultivo de células ováricas de hámster en las que se ha insertado el gen humano.

La eritropoyetina estimula la diferenciación terminal de los progenitores de la línea eritroide (BFU-E y CFU-E: *burst-forming-unit-erythroid* y *colony-forming-unit-erythroid*), hasta formar los eritrocitos maduros; de este modo consigue elevar la masa total de hematíes. La eritropoyetina es sintetizada en el riñón, en las células adyacentes a los túbulos proximales, en respuesta a señales que actúan sobre detectores sensibles al oxígeno, probablemente proteínas de tipo hem; sin embargo, su lugar de acción es la médula ósea, donde activa receptores específicos situados en las células progenitoras de tipo eritroide, ejerciendo no sólo una acción estimulante sobre la producción sino también favoreciendo su viabilidad. En consecuencia, provoca un aumento en el número de reticulocitos, en el hematócrito y en los niveles de hemoglobina. La naturaleza del receptor de la eritropoyetina no se conoce bien todavía, pero parece que posee un solo segmento transmembrana y está asociado a diversos procesos intracelulares de fosforilación. Ante una situación de anemia, la reducción del flujo de oxígeno al riñón hace aumentar la producción endógena de eritropoyetina de manera exponencial y restaurar la situación.

Pero en los pacientes con insuficiencia renal crónica existe una incapacidad parcial o completa de producir eritropoyetina y sobreviene la anemia. En estos casos, la administración exógena de la hormona produce un rápido

incremento del hematócrito, proporcional a la dosis, de los reticulocitos y de la utilización del hierro por parte de los hematíes. El recuento de reticulocitos alcanza su máximo a los 3-4 días de la administración de una dosis IV, para volver a los niveles basales a los 7 días. Es importante asegurar que el paciente posee adecuados depósitos de hierro; de lo contrario, la eritropoyetina sería ineficaz. Al mismo tiempo mejoran los parámetros cardiovasculares, con reducción del volumen minuto y frecuencia cardíaca, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y de la isquemia cardíaca secundaria al ejercicio, y aumenta la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, produce con frecuencia elevación de la presión arterial diastólica secundaria al aumento del hematócrito y de la resistencia vascular periférica.

3.2. Reacciones adversas

La más frecuente e importante es la hipertensión arterial (30 %), que ha llegado a ocasionar complicaciones graves, como encefalopatía hipertensiva con convulsiones. Es un fenómeno asociado a la propia enfermedad renal, ya que sólo aparece en los pacientes con insuficiencia renal y puede deberse al aumento de la viscosidad de la sangre o a la reducción de la vasodilatación hipóxica, factores suficientes para desenmascarar o agravar la hipertensión de origen renal. Existe una correlación positiva entre la incidencia de hipertensión y la velocidad con que aumenta el hematócrito; por ello se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y evitar aumentos bruscos de hematócrito. La hipertensión cede con el control de líquido y sal, y fármacos antihipertensores.

Puede producir malestar y escalofríos a las pocas horas de la inyección IV, que ceden con antipiréticos. Puede aumentar el potasio y la creatinina en pacientes hemodializados, quizá por disminuir el aclaramiento renal como consecuencia de los cambios provocados sobre el flujo renal por el aumento de la viscosidad.

3.3. Formas de eritropoyetina

Se han obtenido dos glucoformas de eritropoyetina humana recombinante, la **epoetina** α y la **epoetina** β**.** La vía de administración habitual es la subcutánea. Por esta vía, la forma α tiene una biodisponibilidad del 30 % aproximadamente, con un $t_{máx}$ de 4-8 horas, y se distribuye principalmente al hígado y riñón; actúa en la médula ósea. La epoetina β administrada por vía SC tiene una biodisponibilidad del 20-45 %, un $t_{máx}$ de 12-18 horas y una semivida de eliminación de 11-21 horas por vía SC y 6-9 horas por vía IV.

Existe una correlación positiva entre la incidencia de hipertensión y la velocidad con que aumenta el hematócrito; por ello se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y evitar aumentos bruscos de hematócrito. La hipertensión cede con el control de líquido y sal, y fármacos antihipertensores.

En la anemia de la *insuficiencia renal* (adulto), si el paciente está hemodializado, la epoetina α se administra a la dosis de 50 UI/kg, 3 veces por semana por vía SC (preferentemente) o por vía IV. El incremento o reducción de la dosis será de 25 UI/kg, 3 veces por semana, en etapas de 4 semanas, por lo menos. La dosis de mantenimiento es de 30-100 UI/kg, 3 veces por semana, por vía IV o el 30 % menos por vía SC. En el paciente no hemodializado, la dosis de corrección es de 50 UI/kg, 3 veces por semana por vía SC, con ajustes de la dosis si fuera necesario, y la dosis de mantenimiento es de 17-33 UI/kg, 3 veces por semana.

En *pacientes con sida* que reciben fármacos antivíricos, la dosis de epoetina α es de 100 UI/kg IV o SC, 3 veces por semana. Si no es satisfactoria la respuesta a las 8 semanas, se aumenta la dosis en incrementos de 50-100 UI/kg, 3 veces por semana. En anemias por *quimioterapia anticancerosa,* la dosis inicial es de 150 UI/kg, 3 veces por semana por vía SC, y puede aumentarse a las 300 UI/kg, 3 veces por semana si no se aprecia respuesta a las 4 semanas.

Se ha empezado a utilizar en intervenciones quirúrgicas para *reducir la transfusión autóloga* de sangre. Los pacientes que al parecer se benefician más son los que tienen un hematócrito inicial del 33-39 % y se espera que pierdan de 1 a 3 l de sangre. La dosis inicial es de 100 UI/kg, 4 veces por semana, pudiendo aumentar a 600 UI hasta que se aprecie una buena respuesta reticulocítica.

La epoetina β se administra a la dosis inicial de 20 UI/kg, 3 veces por semana, por vía SC o 40 UI/kg, 3 veces por semana por vía IV. Los incrementos mensuales son de 20 UI/kg por ambas vías, hasta un máximo de 240 UI/kg, 3 veces por semana. Alcanzada la respuesta óptima (hematócrito del 30-35 %, con un aumento del 0,5 % por semana), la dosis de corrección se reduce a la mitad y se regula para mantener la respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Low dosage folic acid reduces the incidence of neural tube defects. *Drugs Ther Perspect* 1997; 10(2): 10-12.

Arthur CK, Isbister JP. Iron deficiency: misunderstood, misdiagnosed and mistreated. *Drugs* 1987; 33: 171-182.

Brody T, Share B, Robert Storstad EL. Folic Acid: En: Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins.* Nueva York: Marcel Dekker, 1984.

Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta: a review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 1996; 51: 299-318.

Ellenbogen L. Vitamin B_{12}. En: Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins.* Nueva York: Marcel Dekker, 1984.

Ersley AJ. Erythropoietin. *N Engl JMed* 1991; 324: 1339-1344.

Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* 1994; 48: 731-760.

Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997; 336: 933-938.

Groopman JE, Molina JM, Seadden DT. Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-1459.

Harjn E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 69-89.

Hoelzer D. Hematopoietic growth factors — Not whether, but when and where. *N Engl J Med* 1997; 336: 1822-1824.

Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985; 30: 145-155.

Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. *Drugs* 1995; 49: 232-254.

Pintado T. Ferropenia. *Med Clin* (Barc) 1986; 87: 151-152.

Rosenberg IH. Folic acid and neural-tube defects — time for action? *N Engl J Med* 1992; 327: 1875-1876.

59

Vitaminas liposolubles e hidrosolubles

J. Flórez

I. VITAMINAS LIPOSOLUBLES

A. VITAMINA A

1. Características químicas

Con el término de vitamina A se agrupa un conjunto de productos derivados de la β-ionona que poseen la actividad biológica propia del ***trans*-retinol** o tienen una estructura estrechamente relacionada (fig. 59-1). El *trans*-retinol se considera, por lo tanto, el producto prototipo y recibe el nombre de vitamina A_1; es la forma más estable y más abundante en la naturaleza. Análogos importantes por su valor comercial son los ésteres del *trans*-retinol, denominados retinilésteres (fosfato, palmitato y acetato). La forma con un grupo carboxilo terminal se denomina **ácido retinoico** del que derivan productos con actividad biológica muy especial.

El **ácido retinoico** comparte algunas, pero no todas las acciones del retinol, ya que no es capaz de recuperar la función visual o reproductora de algunas especies en las que el retinol resulta eficaz. En cambio, muestra gran actividad para controlar la diferenciación y el mantenimiento del tejido epitelial. Como ácido **holo-*trans*-retinoico** o **tretinoína,** parece que es la forma activa de la vitamina A en todos los tejidos, a excepción de la retina, siendo de 10 a 100 veces más activo que el retinol. La **isotretinoína,** que es el isómero 13-*cis* del ácido retinoico, es igualmente potente, pero menos tóxico. El **etretinato** es un profármaco, éster etílico de la **acitretina,** en el que el anillo se ha vuelto aromático. A su vez, este anillo puede volverse doble, originando así la tercera generación llamada **arotinoides: temaroteno** (inactivo), **adapaleno** y **tazaroteno.**

El **3-deshidrorretinol** es un producto natural con plena actividad biológica, que recibe el nombre de vitamina A_2, pero el isómero más interesante e importante es el **11-**

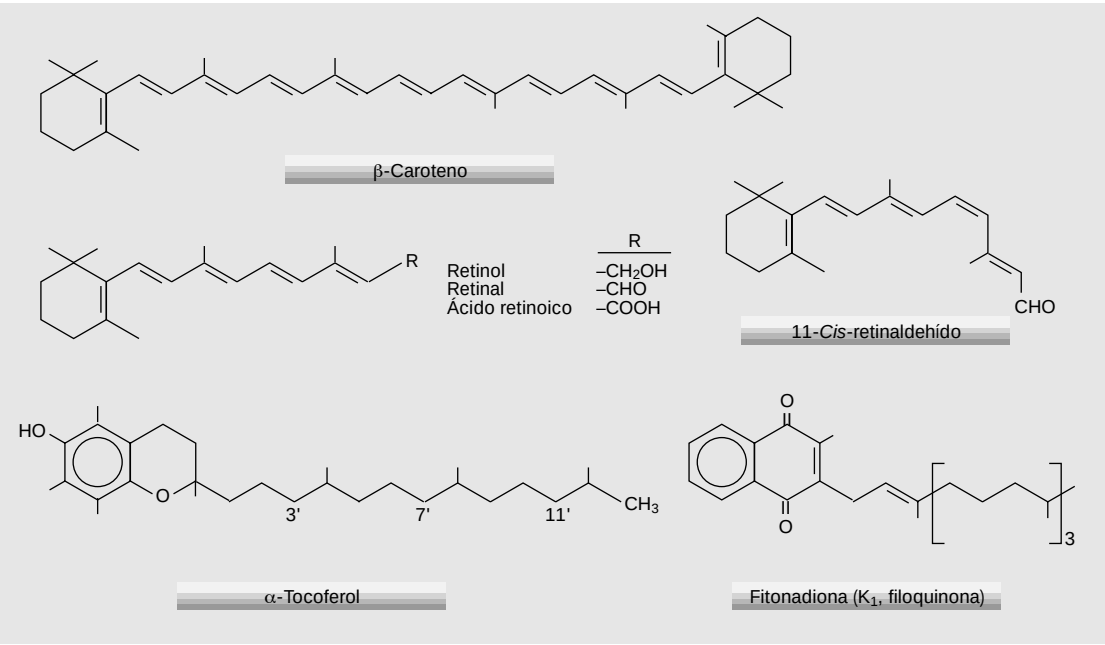


Fig. 59-1. Estructura de vitaminas liposolubles.

***cis*-retinaldehído,** que es el cromóforo de los pigmentos visuales *rodopsina* y *yodopsina.*

La vitamina A también puede estar presente en forma de carotenoide, que es una forma provitamínica. Unos 50 carotenoides muestran actividad biológica. La provitamina A más activa y más importante cuantitativamente es el ***trans*-β-caroteno.**

El retinol y sus ésteres son aceites insolubles en agua y alcohol, pero fácilmente miscibles en solventes orgánicos. Expuestos al aire y con luz son muy sensibles a la oxidación, mientras que en la oscuridad y en atmósfera de nitrógeno permanecen estables durante mucho tiempo. Los ésteres comerciales (palmitato y acetato) tienen mayor estabilidad y solubilidad, pero si existe humedad, calor y oxígeno, van perdiendo su actividad.

Fuentes naturales de vitamina A son muchos de los productos de granja: leche, queso, mantequilla, helado y huevos; abunda en ciertos órganos de los animales (hígado, riñón y corazón) y en algunos peces (atún, sardina y arenque). Es particularmente abundante en los aceites obtenidos de algunos peces marinos (bacalao y tiburón) y mamíferos marinos (oso polar).

Los carotenoides se encuentran en determinadas verduras de hoja verde (p. ej., espinacas), zanahorias, frutas (papaya y naranja); los cereales, en cambio, apenas los contienen.

Debe tenerse en cuenta que se puede perder la actividad de la vitamina A y de los carotenoides en el proceso de almacenamiento, preparación y procesamiento de los alimentos, y que el contenido en los órganos de animales varía mucho en función de su alimentación.

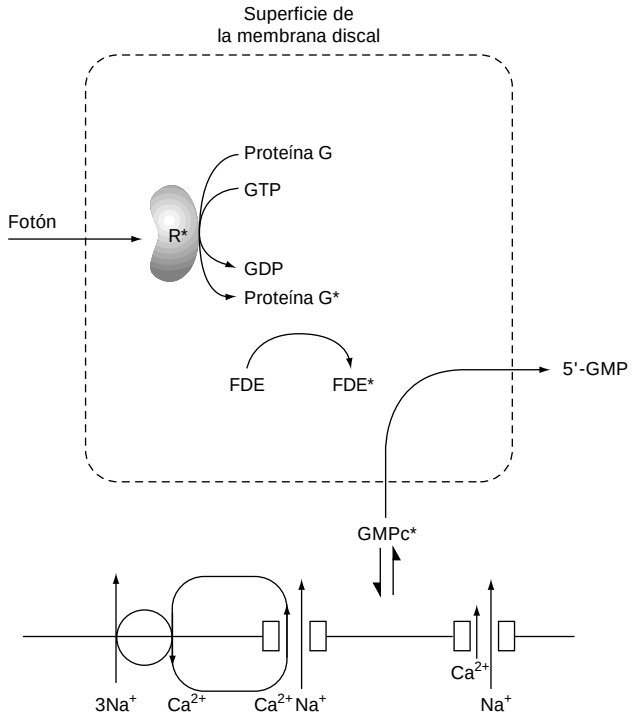


Fig. 59-2. Modelo esquemático que muestra la acción de los componentes moleculares de la cascada de GMPc. La luz, absorbida por el receptor rodopsina, inicia la respuesta; la rodopsina activada (R*) dispara la cascada de GMPc, previa activación de la proteína reguladora G o transducina, la cual activa la fosfodiesterasa (FDE). La hidrólisis de GMPc activada por la luz depleciona este segundo mensajero, lo que repercute en el cierre de canales de Na^+ y Ca^{2+}, y en la reducción del intercambio $3Na^+$-Ca^{2+}. (Según Lamb TD, 1986; con autorización.)

2. Funciones bioquímicas

Además de desempeñar un papel esencial en la retina, la vitamina A interviene en el crecimiento y diferenciación del tejido epitelial y de otros tejidos, como el hueso, en la reproducción y el desarrollo del embrión. Promueve la función inmunitaria y parece que protege frente al desarrollo de ciertos tumores, de ahí el interés que ha despertado el uso de los retinoides en la profilaxis del cáncer y de ciertos estados premalignos (v. cap. 62, IV, 3). Por sus acciones en la piel, los retinoides se emplean en enfermedades de la piel (v. cap. 75, II, B, 1.3 y IV).

2.1. Función en los fotorreceptores

La visión en la oscuridad o con luz tenue requiere la existencia de una proteína pigmentaria denominada *rodopsina,* que se encuentra en los bastones de la retina. La rodopsina forma parte del conjunto de pigmentos visuales, moléculas capaces de absorber la luz de una determinada longitud de onda. Constan de una apoproteína, la opsina, que se une al 11-*cis*-retinal. Son proteínas que forman parte de la estructura de la membrana: en los vertebrados residen en las membranas plasmáticas y en la membrana del disco del segmento externo de la célula fotorreceptora (conos o bastones). En la especie humana existen cuatro pigmentos visuales: los tres que se encuentran en los conos y median la visión del color tienen máximos de absorción a 420 nm (azul), 530 nm (verde) y 560 nm (rojo); la rodopsina se encuentra sólo en los bastones y media la visión en la oscuridad, siendo su absorción máxima a 495 nm. Los cuatro pigmentos forman una única familia de proteínas homólogas codificadas por los correspondientes miembros de una familia de genes, derivados evolutivamente de un gen común.

Pero la estructura y las características funcionales de la rodopsina la asemejan también al *receptor β-adrenérgico.* En cuanto a la estructura, ambas proteínas se encuentran orientadas a través de la membrana, de forma que la molécula sobresale hacia dentro y hacia fuera; la molécula posee varios segmentos de naturaleza helicoidal y en su recorrido a través de la membrana se pliega varias veces con grupos de aminoácidos hidrófobos. Respecto a la función, así como el β-adrenoceptor está asociado a la proteína G reguladora GTP-dependiente y al sistema adenililciclasa (v. cap. 3 y fig. 3-14), la rodopsina se encuentra asociada a dos proteínas: otra proteína G re-

guladora GTP-dependiente, denominada transducina, y a la fosfodiesterasa (fig. 59-2).

La rodopsina se forma en la oscuridad y es responsable de la visión en dicha situación; se sintetiza a partir de la opsina y del 11-*cis*-retinaldehído; este último deriva del retinol que penetra en la célula, se oxida a *trans*-retinal y se isomeriza a 11-*cis.* Durante la oscuridad, la activación de los bastones requiere un flujo iónico caracterizado por la entrada de Na^+ y de Ca^{2+} (corriente de oscuridad), capaz de despolarizar la célula. Este flujo requiere que los canales correspondientes permanezcan abiertos, lo cual se consigue mediante una concentración suficiente de GMPc en la membrana.

La activación de la rodopsina por parte del fotón lumínico provoca la hidrólisis del GMPc. Para ello, la rodopsina fotolizada cambia su conformación y estimula la formación de GTP-transducina a partir de GTP en el complejo regulador; la subunidad α de la proteína G, junto con GTP, activa la fosfodiesterasa y ésta hidroliza al GMPc. La disminución de la presencia de GMPc en la membrana provoca el cierre de canales, la reducción de la corriente iónica y la disminución de Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente hiperpolarización de la célula.

El cambio de conformación de la rodopsina, a su vez, provoca una serie de transformaciones en su molécula (fig. 59-3): batorodopsina, lumirodopsina, metarodopsina I y metarodopsina II, al tiempo que el *cis*-retinaldehído se convierte en *trans* y se separa de la opsina, que puede ser reutilizada.

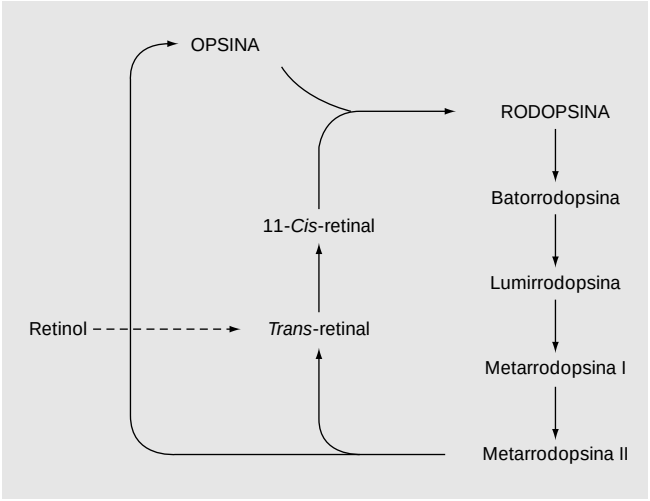


Fig. 59-3. Ciclo visual del metabolismo de la vitamina A y formación de fotopigmentos en la retina.

2.2. Crecimiento

Es una de las propiedades más estudiadas en la actualidad, por cuanto puede repercutir sobre la regulación de los fenómenos de crecimiento y división celular (v. cap. 62, IV). La deficiencia de vitamina A provoca la queratinización de muchos epitelios y la atrofia de tejidos mucosecretores: tráquea, piel, córnea, glándula salival y testículos; aparece una alteración en la diferenciación de las células caliciformes, que disminuyen en número y, por lo tanto, se reduce la secreción de la que son responsables. Aumenta, en cambio, la proliferación y el crecimiento de las células basales hasta sustituir al epitelio original, transformándolo en un epitelio queratinizado.

Por otra parte, la deficiencia de vitamina A favorece la susceptibilidad a la carcinogénesis, apareciendo hiperplasia epitelial, leucoplaquias y tumores, mientras que la administración de diversos retinoides reduce la incidencia de la carcinogénesis experimental, impide la aparición del cáncer epitelial en varios tejidos y retrasa la malignización de lesiones preneoplásicas.

Estos datos indican que los retinoides pueden tener una potente acción sobre los fenómenos de crecimiento y diferenciación celulares. Ciertamente, no se comportan como antimetabolitos ni tienen actividad antimitótica. Más bien, estas acciones se deben a la influencia que el ácido retinoico ejerce sobre los receptores nucleares, auténticos factores de transcripción que regulan la actividad de diversos genes. Se conocen varios receptores del ácido retinoico (RAR), tres de cuyos genes (α, β y γ) están localizados en los cromosomas 17, 3 y 12, respectivamente. Pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (v. cap. 3, V) y concretamente a la clase II caracterizada por la dimerización que sufren con el receptor RXR (un receptor del ácido 9-*cis*-retinoico) y la fijación a secuencias repetidas de ADN.

Es posible que el retinol, para ser activo a estos niveles, tenga que oxidarse previamente en ácido retinoico. Los retinoides pueden ejercer su influencia sobre la expresión de receptores de hormonas y de factores de crecimiento, influyendo así en el crecimiento, diferenciación y funciones de las células diana, tanto de modo directo como indirecto.

3. Actividad de productos sintéticos

La actividad antiproliferativa y diferenciadora de los retinoides se aprecia tanto en la vitamina A propiamente dicha como en el ácido retinoico, pero las dosis requeridas para utilizarlas en clínica son tan altas que cursarían con toxicidad. En cambio, los derivados del ácido retinoico **isotretinoína, tretinoína, etretinato** y su metabolito activo, el **acitretino,** muestran un índice terapéutico más favorable, lo que permite utilizarlos en varios cuadros dermatológicos en los que modifican la capacidad de expresión celular.

La isotretinoína reduce el tamaño celular de la glándula sebácea, aumenta la diferenciación de las células foliculares pilosebáceas, altera los patrones de queratinización, reduce la producción de sebo y, por consiguiente, reduce el crecimiento del *Propionibacterium acnes* en el folículo, no por una acción antibacteriana directa, sino por alterar las condiciones en que dichos gérmenes pueden desarrollarse. Muestra también cierta actividad antiin-

flamatoria, quizá por una inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas y de la producción de superóxidos por parte de los leucocitos polimorfonucleares.

El etretinato inhibe la proliferación y la queratinización de tejidos epiteliales, por lo que resulta útil en alteraciones dérmicas hiperqueratósicas, como es el caso de la psoriasis. En la piel psoriásica aumenta la síntesis de queratohialina y hace reaparecer el estrato córneo; inhibe la ornitín-descarboxilasa y reduce los niveles de poliaminas previamente aumentados. Tiene acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la motilidad y la migración de neutrófilos y eosinófilos a la epidermis, lo que reduce la citotoxicidad de los polimorfonucleares. Parece que estimula, en cambio, la citotoxicidad de los linfocitos T asesinos y suprime la respuesta mitógena de los linfocitos.

4. Características farmacocinéticas

4.1. Vitamina A

Tanto la vitamina A asociada a tejidos animales como los carotenoides de verduras y frutas son liberados de las proteínas mediante la acción de la pepsina y de enzimas proteolíticas. Merced a la acción indispensable de los ácidos biliares, los carotenoides y el retiniléster se asocian a otros elementos lipídicos y se absorben como micelas que se incorporan a los quilomicrones. En su mayor parte, el retinol de la dieta se esterifica en forma de palmitato. La absorción es del 80 % y el resto se elimina en las heces. Los quilomicrones liberan el retinol esterificado en el hígado, donde se forma el depósito a partir del cual será liberado a los tejidos.

El hígado libera el retinol en su forma *trans,* asociado a una proteína específica: la proteína fijadora de retinol (RBP), cuyo peso molecular es 21.000 y posee un sitio único para fijar a la vitamina. En el plasma humano se forma un complejo entre la RBP y la prealbúmina portadora de tiroxina. Esta asociación puede servir para reducir la filtración en el glomérulo renal y para disminuir la metabolización de la RBP en el riñón. El ácido retinoico, en cambio, no está asociado a la RBP sino a la albúmina del plasma.

El complejo retinol-RBP (*holo*-RBP) penetra en las células merced al reconocimiento previo de la molécula de RBP por parte de receptores específicos de membrana. Una vez en la célula, el complejo se disocia y el retinol es fijado rápidamente a otras proteínas celulares (CRBP) que lo protegen de la oxidación y lo transportan al sitio de acción intracelular. E1 ácido retinoico se fija a proteínas intracelulares que son sus receptores RAR.

Muchos carotenoides son hidrolizados en la mucosa intestinal por la β-caroteno-dioxigenasa y transformados en retinaldehído, pero otra parte es absorbida como tal e incorporada a los quilomicrones; los carotenoides pueden depositarse en tejidos (p. ej., el adiposo) o pasar al hígado, donde serán divididos por la β-caroteno-dioxigenasa: una molécula de β-caroteno origina dos de retinaldehído.

El retinaldehído es reducido a retinol y posteriormente esterificado a un retiniléster; a su vez, éste puede ser hidrolizado y pasar a retinol. El retinol puede ser fosforilado; el retinilfosfato puede interactuar con GDP-manosa para dar retinilfosfomanosa, análogo de la dolicilfosfomanosa, que se comporta como transferidor de azúcares a las glucoproteínas; la retinilfosfomanosa puede cumplir una función similar. El retinol puede sufrir β-glucuronidación y ser eliminado en la bilis; el retinaldehído se puede oxidar irreversiblemente en ácido retinoico y productos sucesivos que son eliminados por diversas vías. En conjunto, entre el 30 y el 60 % de una dosis de vitamina A se elimina en el transcurso de una semana; el resto se almacena en el organismo.

4.2. Productos sintéticos

El ácido retinoico se absorbe por vía oral; es metabolizado en el hígado, donde se oxida y conjuga con el ácido glucurónico y la taurina. Produce autoinducción enzimática.

El etretinato se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 40 % y un $t_{máx}$ de 2,5 a 6 horas. Se une a la albúmina plasmática en el 98 % y se metaboliza en productos activos entre los que destaca el acitretino. Su distribución sigue un modelo tricompartimental, con un compartimiento profundo en que la semivida de eliminación puede alcanzar los 80-100 días e incluso más. En cambio, el acitretino no se acumula, sino que se elimina con rapidez, con una semivida de 50-60 horas.

La isotretinoína se absorbe por vía oral con un $t_{máx}$ de 2-4 horas y se fija abundantemente a la albúmina plasmática. Su semivida es de 10-20 horas y no se produce acumulación con dosis repetidas. Se metaboliza principalmente en 4-oxoisotretinoína.

5. Reacciones adversas. Intoxicación

La hipervitaminosis aguda se puede producir por una o pocas dosis muy elevadas de vitamina A por encima de 200.000 o 300.000 UI en niños, tomadas en poco espacio de tiempo. Se manifiesta en forma de irritabilidad o de somnolencia, cefalea, vómitos, incoordinación, debilidad muscular, diplopía, descamación de la piel y abultamiento de fontanelas por hidrocefalia temporal en recién nacidos.

La intoxicación crónica se debe a la administración frecuente (casi siempre diaria) de dosis moderadas, 75-100.000 UI, durante varios meses. Aparecen sequedad y pigmentación de la piel, alopecia, anorexia, debilidad muscular, cefalea, hipercalcemia y engrosamiento del hueso, hepatomegalia, rigidez y dolor de huesos y articulaciones, diplopía, prurito, hemorragias labiales y gingivales; puede ocasionar alteraciones psiquiátricas en

forma de depresión o de esquizofrenia. En animales puede producir teratogénesis con dosis altas.

La tretinoína puede producir leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas, así como el «síndrome del ácido retinoico»: fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural e insuficiencia cardíaca; debe ser tratado con glucocorticoides. Es muy teratógena.

El etretinato provoca varias reacciones adversas: sequedad de labios (queilitis), boca y nariz, con epistaxis, caída del pelo, afinamiento o descamación de la piel, exfoliación de palmas y plantas y distrofias de la uña; puede provocar un cuadro de seudotumor cerebral; más raras son las alteraciones hepáticas con aumento de enzimas. En animales es teratógena, por lo que está contraindicada en el embarazo y, dada su persistencia en el organismo, se recomienda evitar el embarazo durante 2 años después de interrumpida su administración.

La isotretinoína puede ocasionar reacciones adversas en piel y mucosas parecidas a las del etretinato. Además, puede provocar cefalea, insomnio, aumento de triglicéridos y colesterol en varones, exacerbación de artritis y artralgias en casos de acné quístico, hiperostosis esquelética. Es también teratógena.

6. Aplicaciones terapéuticas

La vitamina A se debe administrar en casos de deficiencia previsible por mala alimentación o por interferencia en los mecanismos de absorción, antes indicados; 1 equivalente de retinol = 1 mg de retinol = 3,3 UI de vitamina A. En adultos y niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 1.900-3.000 equivalentes de retinol al día durante 1-2 semanas; si el déficit es grave, 30.000 equivalentes de retinol/día durante 3 días, seguidos de 15.000 equivalentes de retinol/día durante 15 días, y 3.000-6.000 equivalentes/día durante 2 meses más. Por vía parenteral, en niños menores de 8 años se administran 1.500-4.500 equivalentes/día durante 10 días; en adultos con déficit grave, 15.000-30.000 equivalentes/día durante 3 días, seguidos de 15.000/día durante 2 semanas.

Durante la primera edad, la lactancia y el embarazo se puede suplementar a base de 400-700 equivalentes/día.

La tretinoína se emplea en la leucemia promielocítica aguda, a la dosis de 45 mg/m^2/día (v. cap. 62, IV, 3).

La isotretinoína se emplea en el acné *conglobata* y el acné vulgar, a la dosis de 0,5 mg/kg/día durante 4-5 meses; puede requerirse un segundo curso de tratamiento, pero en tal caso se debe dejar un intervalo de 2 meses. Se emplea también en otras alteraciones de la queratinización (ictiosis, queratosis palmar y plantar, enfermedad de Darier, eritroqueratoderma, queratoacantoma, dermatólisis acantolítica, etc.) aunque suele ser necesaria una administración más prolongada. En la foliculitis por bacterias gramnegativas se emplean dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante 4-5 meses. En la hidradenitis supurativa y la micosis fungoide, la eficacia es variable.

El etretinato se emplea en ciertas formas graves de psoriasis: pustular generalizada, pustular palmar y plantar, y eritrodérmica; la dosis es de 0,75-1 mg/kg/día, pero si el paciente es muy sensible hay que bajar la dosis a 0,3-0,5 mg/kg/día. Hay que mantener el tratamiento hasta 2 semanas después de remitido el cuadro, sin pasar de un tiempo total de 16 semanas, pero si a las 4 semanas no se aprecia mejoría, se debe suspender. También es útil en otras formas de queratinización, antes señaladas, y a veces en ciertas lesiones precancerosas (leucoplaquia oral, queratosis actínica y queratoacantoma) (v. cap. 62, IV, 3). Como coadyuvante puede ser útil en el carcinoma de células basales y en tumores epiteliales de vejiga. El acitretino se emplea a la dosis de 30-50 mg/día.

B. VITAMINA E

1. Características químicas

La actividad propia de la vitamina E está asociada a 8 compuestos naturales presentes en las plantas, que se caracterizan por poseer un anillo cromano y una cadena lateral: en los tocoles, la cadena lateral es un fitol, y en los trienoles, la cadena lateral tiene, además, tres dobles enlaces en posiciones 3', 7' y 11'. El **α-tocoferol** es la forma más activa de la vitamina E y de él, la forma *d* es más activa que la *l*; existen ésteres con fines comerciales (fig. 59-1).

2. Acciones biológicas y mecanismo de acción

Los signos de deficiencia de vitamina E en animales son muy numerosos y variados, afectando el tejido muscular, las gónadas (degeneración testicular), los vasos, la sangre (anemia), los ojos (cataratas y degeneración retiniana), el sistema nervioso (nervios periféricos) y el hígado. Muchos de estos cuadros no son equiparables a los que ocurren en la especie humana. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina E en la especie humana al parecer son: *a)* alteraciones en el prematuro con bajo peso (< 1.500 g), en forma de anemia hemolítica, trombocitosis e hiperagregabilidad de plaquetas, hemorragia intraventricular, mayor susceptabilidad a la toxicidad por oxígeno (fibroplasia retrolental y displasia broncopulmonar) y *b)* en niños y adultos con malabsorción: disminución de la semivida del hematíe, distrofia axonal y alteraciones neuromusculares.

La función más conocida del α-tocoferol es su capacidad para actuar como sustancia antioxidante *in vivo.* Como tal, su principal función sería la de inhibir oxidaciones iniciadas y mediadas por radicales libres, y muy particularmente las de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) por ser los elementos más susceptibles a la autooxidación. Puesto que estos AGPI forman parte importante de los fosfolípidos de membrana, su oxidación en cadena significa un grave deterioro en las funciones de

la membrana; por eso resulta significativa la abundante presencia de α-tocoferol en la membrana, donde se comporta como un protector fisiológico. Pero no es el único protector, ya que las células disponen de otros mecanismos de defensa frente a la producción excesiva de radicales libres: las enzimas superóxido-dismutasa (SOD), catalasa, glutatión-peroxidasa (GSHP) y glutatión-reductasa, y moléculas más pequeñas, como el glutatión, el ácido ascórbico y el ácido úrico. El radical superóxido interactúa con iones hidrógeno para formar peróxido de hidrógeno en presencia de SOD; el H_2O_2 puede ser inactivado por la GSHP, o bien formar radicales OH libres, muy reactivos a menos que sean controlados por α-tocoferol; de no ser así, pueden iniciar la peroxidación de AGPI de la membrana. Muchas de las alteraciones que se observan en casos de deficiencia de vitamina E se pueden explicar en términos de modificación estructural o funcional de membranas celulares, tanto la citoplasmática como la mitocondrial; por ejemplo: *a)* las lesiones neuropatológicas responsables de la aparición de hiporreflexia, alteraciones de la marcha y de la propiocepción, retinopatía y oftalmoplejía; *b)* la anemia hemolítica del prematuro, y *c)* la anemia del adulto que padece malabsorción y muestra hematíes cuya semivida está acortada a causa de mayor susceptibilidad al peróxido de hidrógeno.

A su vez, la mayor actividad de radicales libres puede explicar la mayor producción de tromboxanos y la más rápida agregabilidad de las plaquetas.

3. Características farmacocinéticas

La absorción digestiva del tocoferol es del 20-40 %; ocurre en el intestino delgado y requiere la existencia de ácidos grasos, sobre todo de cadena media, ácidos biliares y jugo pancreático. La preparación más absorbible es la emulsión miscible en agua de acetato de tocoferol, que se hidroliza en la mucosa. El tocoferol es transportado en las lipoproteínas del plasma y en los hematíes, a cuya membrana se asocia fuertemente. La vitamina se deposita sobre todo en el hígado, el tejido adiposo y el músculo; dentro de las células se encuentra próxima a elementos membranosos intracelulares.

4. Reacciones adversas

Se necesitan dosis muy elevadas para producirlas. Pueden interferir en la absorción de vitaminas A y K. La administración persistente de dosis altas llega a provocar náuseas, debilidad muscular, fatiga, cefalea y visión borrosa en algunos pacientes, molestias gastrointestinales, creatinuria y reducción de la función gonadal.

5. Aplicaciones terapéuticas

En enfermos con síndrome de malabsorción que cursan con esteatorrea (resecciones gastrointestinales y enfermedad celíaca) o con fibrosis quística, cirrosis hepática u obstrucción biliar, es necesario administrar vitamina E con fines profilácticos, evitándose así la distrofia axonal; la dosis es de 25-50 mg de α-tocoferol (37,5-75 UI) al día.

En prematuros de menos de 31 semanas y peso inferior a 1.500 g, se emplean dosis altas (100 mg/kg/día) por vía oral para reducir la incidencia o gravedad de la retinopatía y la fibroplasia retrolental provocadas por la exposición al oxígeno; más discutible es su acción protectora frente al síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido.

En la claudicación intermitente se ha apreciado cierta acción beneficiosa en conjunción con el ejercicio, a dosis de 400-600 mg/día, por causas no aclaradas; quizá se deba a cierta actividad antiagregante. También existen algunos datos positivos en el tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama. No ejerce efecto alguno en ninguno de los muchos cuadros para los que se la ha recomendado: arteriosclerosis, cáncer, infertilidad, aborto, distrofia muscular, enfermedades cardiovasculares, quemaduras y porfiria, por lo que se debe ser muy crítico frente a la pretendida acción terapéutica como antioxidante, incluida su utilización en la enfermedad de Alzheimer.

C. VITAMINA K

1. Características químicas

La vitamina K comprende el núcleo 2-metil-1,4-naftoquinona (**menadiona** o vitamina K_3) y todos sus derivados que poseen actividad antihemorrágica en animales alimentados con dieta carente de vitamina K. La filoquinona o **fitonadiona** es la vitamina K_1 (2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona, fig. 59-1), mientras que la vitamina K_2 o **menaquinonas** forma parte de una serie larga de derivados denominados multiprenilmenaquinonas, que poseen cadenas laterales complejas no saturadas; son producidas por las bacterias intestinales y absorbidas en el tubo digestivo. Los preparados clínicos pueden contener **menadiona** o **fitonadiona,** si bien las formas solubles de fitonadiona resultan más seguras por presentar menos nocividad.

En general, la mejor fuente de vitamina K la constituyen las verduras de hoja verde (lechuga, espinaca, coles de Bruselas o *broccoli*), en las que la vitamina resiste las diversas manipulaciones, incluida la cocción; hay también cantidades altas en la coliflor y el hígado de buey.

2. Funciones biológicas

En el capítulo 46 se expone la acción fundamental de la vitamina K, indispensable para γ-carboxilar los residuos glutamilo presentes en los precursores de los factores II, VII, IX y X de la coagulación; de ahí que el déficit de vitamina K provoque hipocoagulabilidad de la sangre

y hemorragias. En el mismo epígrafe se explica el mecanismo de la acción de los derivados cumarínicos que tienen acción antivitamina K. Además, la vitamina K γ-carboxila otras proteínas: las proteínas C, S, Z, M y la osteocalcina del hueso.

La fitonadiona produce un efecto más rápido, potente y prolongado que los demás preparados; a diferencia de la menadiona, no hemoliza los hematíes en los enfermos deficitarios en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD).

3. Características farmacocinéticas

La fitonadiona se absorbe casi por completo en el intestino delgado, pero necesita los ácidos biliares para pasar a la linfa, incorporada a los quilomicrones. La fitonadiona se absorbe por un sistema de transporte activo, mientras que las menoquinonas lo hacen por difusión pasiva. Las menoquinonas en parte son producidas por bacterias intestinales y absorbidas en el intestino grueso. La menadiona y su forma hidrosoluble no requieren bilis para su absorción. Tras ser absorbidas, la mayoría de las formas de vitamina K se acumulan en el hígado; allí se metabolizan con gran rapidez, transformándose en metabolitos polares que se eliminan por bilis y orina. La menadiona se convierte en menadiol, que sufre procesos de conjugación con glucuronato y sulfato. El tratamiento con anticoagulantes orales produce un aumento de la forma fitonadiona-2,3-epóxido en el hígado (v. fig. 46-8).

4. Reacciones adversas

Por vía oral las reacciones son raras. La fitonadiona por vía IV puede producir enrojecimiento de la cara, hiperhidrosis, disnea, cianosis, fallo circulatorio periférico, shock e hipersensibilidad de carácter anafiláctico. En los recién nacidos, la vía parenteral puede aumentar la bilirrubina, del plasma y provocar anemia hemolítica y hemoglobinuria pero estas reacciones son menos frecuentes que con los preparados hidrosolubles de menadiona y sólo aparecen muy rara vez si no se exceden las dosis recomendadas.

La menadiona a dosis altas o muy prolongadas puede producir anemia hemolítica y lesión hepática, y otras reacciones como las descritas para la fitonadiona. Además, produce hemólisis en pacientes cuyos hematíes carecen de G-6-PD y en el recién nacido. Es preferible no usarla si hay que dar dosis altas o durante un tiempo prolongado, así como en recién nacidos o en mujeres durante las últimas semanas del embarazo.

5. Aplicaciones terapéuticas

La dieta proporciona generalmente la cantidad mínima diaria de vitamina K, que se ha establecido en 1-5 μg/kg en niños y 0,03 μg/kg en adultos. Disminuye la absorción exigida en situaciones de tratamiento antibiótico prolongado, en la limpieza intestinal para cirugía de colon, en los síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca, insuficiencia biliar o pancreática y fístula intestinal), en las diarreas del niño y más todavía si son tratados con antibióticos. En estos casos es preciso prevenir la deficiencia de vitamina K con una dosis diaria de 10 mg.

El prematuro y el recién nacido pueden presentar déficit de vitamina K en los primeros días, produciéndose hemorragias. Se recomienda el uso profiláctico de fitonadiona a la dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral inmediatamente después del parto; si hay hemorragias del recién nacido, 1 ml. Puede ser necesario mantener la dosis en los primeros 5 meses, especialmente si tienen diarreas o son tratados con antibióticos.

Cuando la hipoprotrombinemia se debe a una sobredosificación por anticoagulantes cumarínicos, en casos moderados se administrará fitonadiona 2,5-10 mg en dosis única; si la hemorragia es grave, 20-40 mg. Pueden ser necesarias las transfusiones de sangre completa, plasma, o concentrados de los factores deficitarios.

D. VITAMINA D

Véase el capítulo 57.

II. VITAMINAS HIDROSOLUBLES

A. ÁCIDO ASCÓRBICO

1. Características químicas

La vitamina C o ácido L-ascórbico es un azúcar ácido derivado del ácido gulónico, que se sintetiza a partir de la glucosa (fig. 59-4). Su principal característica es la de oxidarse en ácido deshidro-L-ascórbico para formar un sistema redox que puede ser la base de sus principales acciones fisiológicas. La especie humana es una de las pocas que carecen de capacidad para sintetizar el ácido ascórbico, por lo que necesita obtenerlo de la dieta; de lo contrario se desarrolla el *escorbuto.*

Se encuentra abundantemente en frutas, verduras y órganos animales, como el hígado y el riñón. Las plantas y ciertos animales lo sintetizan a partir de hexosas, pero la especie humana carece de la enzima que convierte la L-gulonolactona en 2-oxo-L-gulonolactona y ácido ascórbico.

2. Acciones biológicas y mecanismo de acción

El ácido ascórbico desempeña un importante papel en muchas reacciones en las que interviene la incorporación del oxígeno desde el oxígeno molecular al sustrato. Puede actuar como cofactor clásico en el sitio activo de enzimas hidroxilantes o puede participar como elemento protector en reacciones de hidroxilasas.

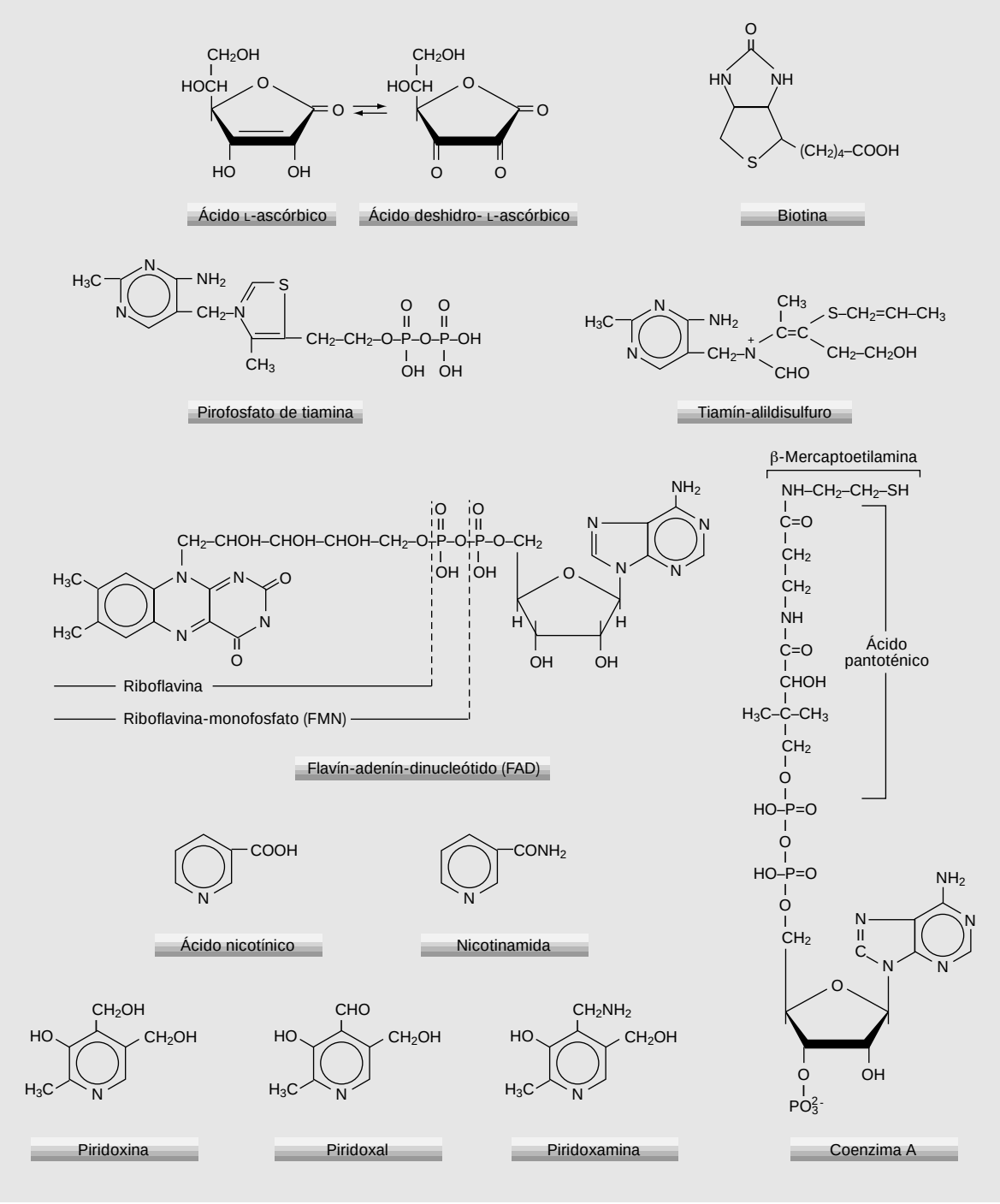


Fig. 59-4. Estructura de vitaminas hidrosolubles.

Interviene en la síntesis de colágeno de dos maneras: *a)* favorece la hidroxilación de la prolina en hidroxiprolina, lo que dota de estabilidad a la matriz extracelular, y la hidroxilación de la lisina en carnitina, necesaria para la glucosilación y la formación de puentes cruzados en las fibras de colágeno y *b)* interviene también en la síntesis de varias estructuras microsómicas y polisómicas, implicadas en la formación del colágeno reparador. Por estos motivos, la deficiencia de ácido ascórbico provoca graves alteraciones del colágeno de la piel, del conjuntivo vascular, de huesos y dientes, que son los tejidos y órganos más afectados en el escorbuto.

Actúa también en otras importantes hidroxilaciones, como las de las etapas iniciales de la síntesis de hormonas esteroideas, el metabolismo de lípidos y el de muy diversos fármacos. Estas hidroxilasas suelen requerir citocromo P-450 y se encuentran a nivel microsómico y mitocondrial.

La síntesis de carnitina a partir de lisina y metionina se realiza mediante dos hidroxilasas que requieren Fe^{2+} y ácido ascórbico; la carnitina está involucrada en el transporte de ácidos grasos hasta las mitocondrias, donde serán oxidados.

Interviene también en el metabolismo de la tirosina a dos niveles: *a)* en los procesos de oxidación (tirosina-hidroxilasa y dopamina-β-hidroxilasa: v. cap. 15) y *b)* en la metabolización de la tirosina por parte de la p-hidroxifenilpirúvico-oxidasa.

La acción reductora y quelante del ácido ascórbico explica su interacción con algunos iones metálicos, con lo que facilita su movilización de los depósitos y su absorción en el intestino; esto explica quizá su acción en algunas anemias.

Se comporta también como agente neutralizador de radicales libres derivados del oxígeno (hidroxilo, superóxido, etc.).

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el tubo digestivo por un mecanismo de transporte Na^+-dependiente; hasta cantidades de 180 mg (como las que suele haber en la dieta), la absorción es del 80-90 % en no fumadores y del 60-80 % en fumadores, pero con una ingesta de 1-12 g la absorción desciende al 50 y hasta el 16 %. La capacidad de absorción total es de unos 1.200 mg en 24 horas, lo que se consigue con dosis de unos 3 g. El depósito corporal es de unos 20 mg/kg, que corresponde a una ingesta normal diaria de 60 mg, pero puede aumentar al 25-30 % con cantidades mayores.

Con niveles plasmáticos normales de 0,8-0,9 mg/dl, el ácido ascórbico filtrado por el riñón es reabsorbido en el túbulo; por encima de este umbral, el ácido ascórbico se elimina como tal o en forma de metabolitos: cuanto mayor sea la dosis, mayor será la proporción excretada como ácido ascórbico. Una pequeña parte se convierte en ácido oxálico, pero es inferior a lo que anteriormente se creía. También se elimina por heces la fracción de dosis no absorbida.

4. Reacciones adversas

Es bastante inocuo. A dosis muy altas puede irritar el tubo digestivo o el epitelio urinario por la acción acidificante de la orina; las megadosis pueden provocar hemólisis en enfermos deficitarios en G-6-PD. Puede alterar los resultados de laboratorio en enfermos con glucosuria y dar falsos negativos en las hemorragias ocultas del carcinoma de colon.

5. Aplicaciones terapéuticas

Para impedir la aparición de escorbuto, basta una dosis diaria de 50-l00 mg; se necesita algo más (70-120 mg/día) en el embarazo y la lactación (un zumo de naranja fresco contiene 0,5 mg/ml de ácido ascórbico). En situaciones extremas (traumatismos, quemaduras o intervenciones quirúrgicas) aumentan los requerimientos, siendo necesaria una dosis de 150 mg/día.

El ácido ascórbico no tiene utilidad profiláctica o curativa alguna en el cáncer, en el asma o en la aterosclerosis; tampoco mejora la capacidad para razonar o pensar. No evita la aparición de resfriados de naturaleza vírica, aunque la administración de 1-2 g/día durante varios meses puede reducir la gravedad de los síntomas. En algunos casos ha mostrado cierta capacidad para acelerar la cicatrización de úlceras por decúbito, aunque lo mejor es prevenir su aparición. Por consiguiente, no parecen justificados ninguno de los reclamos habituales para ingerir dosis altas de vitamina C.

B. TIAMINA

1. Características químicas

La tiamina (vitamina B_1) es el factor cuya deficiencia provoca el *beriberi.* En su forma natural está formada por un núcleo pirimidínico y otro tiazol unidos por un puente metilénico (fig. 59-4), si bien en el organismo se encuentra en la forma de coenzima como pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa).

Son varias las formas comerciales; las más corrientes son el clorhidrato y el nitrato, pero se han obtenido otros análogos *agonistas* en los que el anillo tiazólico está abierto y contiene diversos radicales: **bisbentiamina** y **benfotiamina** (O-benzoil y S-benzoiltiamina-disulfuro, respectivamente), **sulbutiamina** (bisbutiamina: O-isobutiriltiamina-disulfuro), **prosultiamina** (tiamina-propil-disulfuro).

Modificaciones diversas de la molécula originan *antagonistas,* entre los que destacan la **oxitiamina** y la **pirititiamina,** capaces de producir cuadros de deficiencia de tiamina. Existen también abundantes factores naturales con capacidad tiaminásica que destruyen la tiamina y otros que la inactivan por mecanismos diversos.

En la mayoría de los productos animales, el 95-98 % de la tiamina se encuentra en forma fosforilada, en su mayor parte como difosfato; en las plantas, en cambio, predomina la forma monofosforilada. Se encuentra abundantemente en la levadura seca de cerveza, la levadura seca de panadería, el hígado de cerdo, los granos y las semillas de cereales, las legumbres secas y los frutos secos; su presencia en los granos no es homogénea, sino que se encuentra preferentemente en las capas más externas.

2. Funciones biológicas

La principal función catalítica de la tiamina consiste en la activación de un carbonilo, seguida por la separación del enlace entre dos carbonos.

En los tejidos animales, el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa actúa como coenzima en las siguientes reacciones:

a) Descarboxilación oxidativa de α-cetoácidos. Principalmente actúa sobre el ácido pirúvico cuya descarboxilación origina acetilcoenzima A que entra en el ciclo de Krebs, donde el acetato sufre la oxidación completa a CO_2 y H_2O. En realidad, la descarboxilación oxidativa se realiza por un complejo multienzimático de la membrana mitocondrial, denominado piruvato-deshidrogenasa; está compuesto por tres enzimas: la piruvato-descarboxilasa cuya coenzima es la tiamín-pirofosfato, la dihidrolipoiltransacetilasa asociada al ácido lipoico, y la dihidrolipoildeshidrogenasa asociada al flavín-adenín-dinucleótido y encargada de reoxidar el ácido lipoico.

También interviene en la descarboxilación del ácido α-cetoglutárico para convertirse en succinil-CoA. Más recientemente se ha demostrado que tres α-cetoácidos ramificados, derivados de la desaminación de la leucina, la isoleucina y la valina, son también descarboxilados oxidativamente por un complejo multienzimático específico, análogo al del ácido pirúvico.

b) Reacción transcetolasa. Se lleva a cabo en la vía metabólica de las pentosas (o hexosa-monofosfato), como vía derivada o alternativa de la oxidación de la glucosa. La tiamín-transcetolasa reacciona con los cetoazúcares para romper el enlace entre C2 y C3, formar el producto intermedio tiamina-pirofosfato-glicolaldehído, el cual es transformado después al correspondiente aldehído aceptor.

c) La tiamina parece que está presente en ciertas terminaciones nerviosas, en grados diversos de fosfatación; el propio impulso nervioso libera tiamina, llegándose a pensar que puede formar parte integrante de los mecanismos moduladores de transmisión nerviosa. Los enfermos con encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh) tienen deficiencia de tiamina-trifosfato, pero no de difosfato.

La *deficiencia* en tiamina produce beriberi en sus diversas formas: «seca» o neurítica, «húmeda» o edematosa por afectación cardíaca, e infantil. En los países desarrollados puede aparecer si la dieta es escasa o insuficientemente enriquecida; un caso especial lo constituye la neuritis alcohólica que puede evolucionar hasta la encefalopatía de Wernicke. Debe cuidarse en especial a niños, ancianos y embarazadas. Las necesidades diarias oscilan entre 0,5 y 1 mg por cada 1.000 calorías.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el intestino delgado por un sistema de transporte activo para concentraciones menores de 2 μM y por difusión pasiva para concentraciones superiores; diversas sustancias, incluido el alcohol, pueden inhibir el transporte activo. Se absorben con mayor rapidez los derivados más liposolubles, como las tiaminas alquil-disulfuro (prosultiamina, benfotiamina, etc.). La tiamina es fosforilada en la propia célula intestinal. El organismo tiene una capacidad limitada para almacenar tiamina. En principio se encuentra en todos los tejidos, alcanzándose las mayores concentraciones en hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato; toda tiamina en exceso se elimina con rapidez por la orina. Los fosfatos pueden ser hidrolizados por fosfatasas y la tiamina se puede descomponer en sus componentes y sufrir numerosas transformaciones.

4. Reacciones adversas

Las dosis habituales, incluso altas, son perfectamente toleradas; por vía parenteral se admiten hasta 100-500 mg, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 30 mg/día.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de tiamina. Es preciso considerar la población con mayor riesgo, por disponer de dietas pobres en tiamina, así como los alcohólicos crónicos. Además, la utilización rápida de hidratos de carbono en pacientes con niveles bajos de tiamina puede provocar un consumo acelerado de tiamina: esto ocurre en personas malnutridas a las que se administra glucosa como elemento fundamental de la dieta.

En las situaciones de deficiencia aguda está indicada la administración parenteral de las primeras dosis, pero la forma más habitual es la vía oral. La dosis varía según la situación clínica entre 5 y 50 mg/día.

Ha sido —y desgraciadamente todavía es— un hábito inveterado prescribir tiamina sola o en asociación a vitaminas B_6 y B_{12} en neuropatías que, lógicamente, cursan con síntomas parecidos a las neuropatías producidas por las correspondientes deficiencias; si no hay déficit vitamínico, la eficacia de estos preparados es absolutamente nula. Sorprende lo arraigado del hábito prescriptivo a pesar de la frecuencia con que se indica su inutilidad.

C. RIBOFLAVINA

1. Características químicas

Es un pigmento de color anaranjado-amarillo, muy sensible a la luz, sobre todo a pH ácido; es una aloxazina que contiene una molécula de ribosa (fig. 59-4). Sus derivados principales son dos: las coenzimas riboflavina-5'-fosfato (FMN) y flavín-adenín-dinucleótido (FAD). El producto comercial puede ser la riboflavina como tal o el FMN, cuya solubilidad es mayor.

Se encuentra en levaduras, leche, carne, huevos, algunos pescados (sardinas) y verduras de hoja verde (espinacas, *broccoli,* etc.).

2. Funciones biológicas

El FMN y el FAD son coenzimas que actúan como elementos intermediarios en la transferencia de electrones de las reacciones biológicas de oxidación y reducción. Como tales se encuentran asociadas a las flavoproteínas que pueden formar parte de las oxidasas, si su funcionamiento es aerobio, o de las deshidrogenasas, si es anaerobio. Las oxidasas transfieren directamente el hidrógeno al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno. En las reacciones anaerobias, las flavoproteínas forman parte de una cadena que asocia la oxidación del sustrato con la fosforilación y síntesis de ATP; esta reacción requiere frecuentemente NAD y citocromos, y el hidrógeno resultante de la oxidación del sustrato se convierte en H_2O.

Las oxidasas y las deshidrogenasas son muy numerosas e intervienen en importantes reacciones del metabolismo intermediario de principios inmediatos, oxidaciones de fármacos, etc. Su enumeración y su análisis rebasan los objetivos y límites de este capítulo.

Los signos más característicos de la deficiencia de riboflavina aparecen en forma de estomatitis, glositis, queilosis, dermatitis seborreica en cara, tronco y extremidades, anemia normocrómica y normocítica con reticulocitopenia y neuropatías periféricas; es fácil que se acompañen o combinen con otros síntomas por deficiencias de otras vitaminas.

3. Características farmacocinéticas

La riboflavina se absorbe como tal en el intestino por transporte activo; el FMN es previamente hidrolizado en riboflavina libre, pero en las células de la mucosa se vuelve a fosforilar mediante la flavín-cinasa. El FMN en el hígado es transformado en FAD; existe una fluida interconversión entre las tres formas de riboflavina. La capacidad de almacenamiento en los tejidos es pequeña, por lo que la administración en exceso se pierde con facilidad.

La tiroxina regula la flavín-cinasa de los tejidos, facilitando su actividad. La clorpromazina, análogo estructural de la riboflavina, impide la incorporación de la vitamina al FAD.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar o prevenir deficiencias dietéticas, a la dosis de 5-10 mg/día.

D. ÁCIDO NICOTÍNICO

1. Características químicas

E1 ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, son los factores *antipelagra* que en el organismo adoptan formas de extraordinaria importancia como coenzimas de las reacciones de oxidación-reducción: el nicotinamido-adenín-dinucleótido (NAD) y el nicotinamido-adenín-dinucleótido-fosfato (NADP) (fig. 59-4).

Se encuentran en abundancia en el hígado y la carne de diversos animales, pescados, pan integral, cereales, legumbres y frutos secos. Además, los alimentos ricos en triptófano son una buena fuente de ácido nicotínico porque aquél se convierte en ácido quinolénico y nicotinato mononucleótido en el hígado.

El análogo **6-aminonicotinamida** se comporta como antagonista al convertirse en 6-AmN-NAD; tiene gran capacidad teratógena.

2. Funciones biológicas

Los alimentos que contienen triptófano y piridín-nucleótidos son digeridos en el intestino para dejar libres el triptófano y el ácido nicotínico. Tras su absorción, ambos se convierten en el hígado en NAD; éste es catabolizado en nicotinamida, que pasa a la circulación general. Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida presentes en la circulación son captados por las células de los diversos tejidos para formar intracelularmente sus correspondientes nucleótidos piridínicos (fig. 59-5).

Tanto el NAD como el NADP actúan como coenzimas de unas 40 deshidrogenasas que catalizan las reacciones de oxidación-reducción en los tejidos. Las coenzimas intervienen como elementos oxidantes que

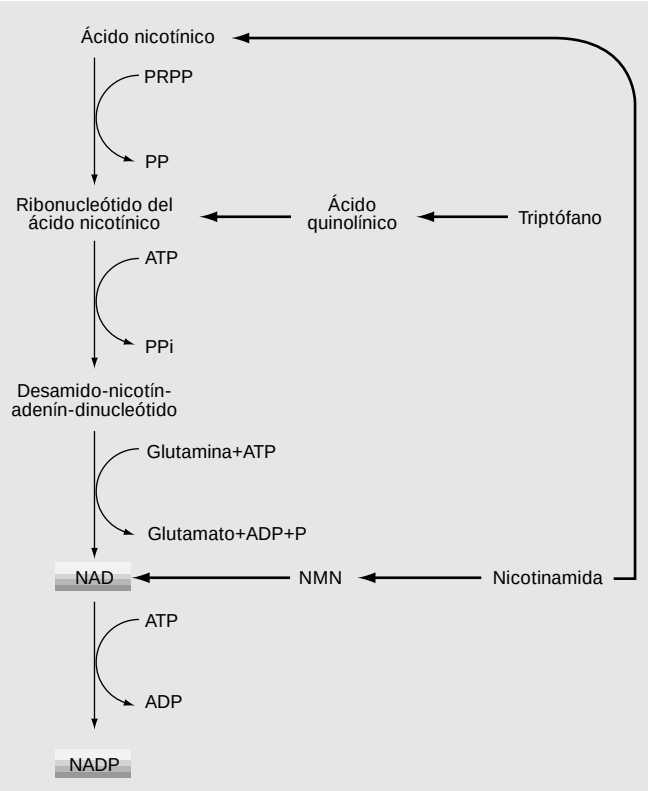


Fig. 59-5. Síntesis de nucleótidos del ácido nicotínico.

Tabla 59-1. Algunas de las enzimas que catalizan reacciones de deshidrogenación, reducción y oxidación, y requieren piridín-nucleótidos

Alcohol-deshidrogenasa
Aldehído-deshidrogenasa
NADH-citocromo C-reductasa
NADPH-citocromo C-reductasa
Dihidroorótico-deshidrogenasa
Betaína-aldehído-deshidrogenasa
Esteroide-deshidrogenasas
6-Fosfoglucónico-deshidrogenasas
Fenilesterasas
Fenilalanín-deshidrogenasa
Glutatión-reductasa
Glucosa-deshidrogenasa
Galactosa-deshidrogenasa
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
UDP-glucosa-deshidrogenasa
Glicerol-deshidrogenasa
α-Glicerofosfato-deshidrogenasa
Gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa
Inositol-deshidrogenasa
Hidroxilamín-reductasa
β-Hidroxibutírico-deshidrogenasa
β-Hidroxiacil-deshidrogenasa
Glutámico-deshidrogenasa
α-Cetoglutárico-deshidrogenasa
Isocítrico-deshidrogenasa
Lipoico-deshidrogenasa
Sorbitol-deshidrogenasa
Piruvato-deshidrogenasa
Málico-deshidrogenasa
Enzima málica

aceptan electrones e hidrógeno a partir de diversos sustratos y así se reducen:

$$NAD^+ \rightarrow NADH$$
$$NADP^+ \rightarrow NADPH$$

Las formas reducidas son reoxidadas por flavoproteínas. En la tabla 59-1 se enumeran las principales enzimas que catalizan la deshidrogenación, reducción y oxidación mediante utilización de piridín-nucleótidos.

La deficiencia de estos factores produce la *pelagra,* que afecta la piel, el tracto gastrointestinal y el SNC, con síntomas de gravedad variable. La cantidad mínima de ácido nicotínico es de 6,6 mg/1.000 calorías; el triptófano puede suplir parte de este aporte, en una relación de 60 mg de triptófano por 1 mg de ácido nicotínico.

3. Características farmacocinéticas

El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy bien en el tubo digestivo, por difusión pasiva.

Se distribuyen a través de los tejidos, aunque el paso al cerebro puede depender de sistemas de transporte saturables.

La semivida plasmática es corta. Aparte ser utilizados para la síntesis de nucleótidos, antes descrita, se forman derivados inactivos: N^1-metilnicotinamida, ácido nicotinúrico y otros.

4. Reacciones adversas

A dosis estrictamente vitamínicas no producen efectos adversos; cuando el ácido nicotínico se emplea en dosis farmacológicas como vasodilatador o como hipocolesterolemiante, aparecen bastantes reacciones molestas que se describen en los capítulos respectivos (v. caps. 41 y 55).

5. Aplicaciones terapéuticas

En caso de pelagra se administran 50 mg por vía oral hasta 10 veces al día; si no se puede usar dicha vía, se administra IV, 24 mg 2 veces o más al día. Puede aparecer pelagra en enfermos que no transportan bien el triptófano o que tienen tumores carcinoides y utilizan el triptófano para sintetizar 5-hidroxitriptamina.

Para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, consúltese el capítulo 55.

E. PIRIDOXINA

1. Características químicas

La vitamina B_6 comprende tres formas derivadas de la 3-hidroxi-2-metilpiridina: piridoxina (o piridoxol), piridoxal y piridoxamina (fig. 59-4). El piridoxal y la piridoxamina se encuentran habitualmente en los tejidos animales, mientras que la piridoxina es la forma predominante en las plantas; su actividad es similar. Las formas activas de estos compuestos son el piridoxal-5-fosfato y la piridoxamina-5-fosfato, que se forman mediante la acción de las correspondientes cinasas, y funcionan como coenzimas de numerosas enzimas. El producto comercialmente disponible es el clorhidrato de piridoxina.

Existen varios análogos con capacidad *antagonista* que compiten con los sitios de fijación a la apoenzima o bien reaccionan con el piridoxal-5-fosfato para formar compuestos inactivos. El antagonista más usado es la **desoxipiridina,** pero también lo son la L-dopa, la cicloserina, la isoniazida, la penicilamina y otros productos naturales.

Las fuentes naturales más abundantes en piridoxina son la carne, el hígado, harinas y cereales integrales, verduras, semillas y frutos secos, pero el producto es lábil y se puede inactivar parcialmente con la cocción de alimentos, la luz ultravioleta y la oxidación.

2. Funciones biológicas

El piridoxal-5-fosfato actúa en prácticamente todas las reacciones metabólicas de los aminoácidos: transamina-

ción por aminotransferasas, desaminación no oxidativa, descarboxilación y desulfuración. Por ello, el número de reacciones en que interviene es amplísimo. Además, actúa en la síntesis de la 5-hidroxitriptamina a partir del triptófano, de la noradrenalina (descarboxilación de la dopa), en la conversión del triptófano en ácido nicotínico, en la desulfuración de la cisteína y la homocisteína, en la biosíntesis de porfirinas, en la fosforilación del glucógeno, etc.

La deficiencia de vitamina B_6 se manifiesta en múltiples sistemas, predominando la anemia hipocrómica microcítica, la pérdida de peso, los vómitos, la hiperirritabilidad, las convulsiones epileptiformes (niños), los signos de depresión y confusión (adultos), las neuritis periféricas y diversas alteraciones de la piel.

3. Características farmacocinéticas

Se absorben bien todas las formas en el yeyuno; en el plasma se fijan a proteínas. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, en particular como piridoxal-5-fosfato y piridoxamina-5-fosfato; el depósito de mayor tamaño es la masa muscular, por estar unido el piridoxal-5-fosfato a la glucógeno-fosforilasa. El principal metabolito que se elimina por orina es el ácido 4-piridóxico, inactivo.

Incrementa la metabolización periférica de la L-dopa, reduciendo su actividad; ello no ocurre cuando la L-dopa es administrada en asociación con inhibidores de la descarboxilasa.

4. Reacciones adversas

En dosis muy altas (0,5-2 g/día durante períodos prolongados), la piridoxina provoca una neuropatía sensorial o síndromes neuropáticos, con inestabilidad de la marcha, adormecimiento de pies, manos y región perioral.

5. Aplicaciones terapéuticas

Las necesidades diarias de piridoxina se cubren suficientemente con 2-3 mg/día; los requerimientos aumentan durante el embarazo y la lactancia. Con toda seguridad, su aporte es deficitario en el alcohólico con problemas de nutrición.

Debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento con fármacos que alteran la actividad de la piridoxina: isoniazida, cicloserina, penicilamina, hidralazina y estrógenos, aumentando la dosis a 50 mg/día.

Hay una anemia sideroblástica que responde a la piridoxina, requiriendo dosis muy altas: 50-5.000 mg/día.

En los errores congénitos del metabolismo caracterizados por homocistinuria, aciduria xantinúrica y cistationinuria, se necesitan también dosis altas de piridoxina.

Se ha recomendado abundantemente la prescripción de vitamina B_6 en múltiples cuadros de carácter neurológico (central y periférico) o en cuadros que cursan con deficiencia mental de diverso tipo; los buenos resultados son siempre de carácter anecdótico, y no se confirman cuando el estudio se realiza de forma garantizada. Lo mismo parece aplicable a la hiperemesis gravídica.

F. ÁCIDO PANTOTÉNICO

1. Características químicas

Está formado por la condensación de la β-alanina y un dihidroxiácido denominado ácido pantoico. La forma comercial es el pantotenato cálcico; el correspondiente alcohol es el pantenol, que se absorbe mejor y en el organismo se convierte en ácido pantoténico. En la figura 59-4 está representado dentro de la estructura de la coenzima A.

Análogos con propiedades antagonistas son el ácido ω-metilpantoténico, la pantoiltaurina y el fenilpantotenato; también los compuestos alquil o aril-ureido y carbamato de la porción β-alanina.

Se encuentra distribuido muy ampliamente en los alimentos; los más abundantes son levaduras, corazón, hígado, cerebro, riñón, aguacate, carne, *broccoli* y salvado. Es bastante estable y resiste la manipulación de alimentos.

2. Funciones biológicas

Forma parte de la coenzima A y, como tal, participa en las transferencias del grupo acilo, sirviendo como donador y receptor de hidrogeniones. Su incorporación a la coenzima A se realiza siguiendo la vía indicada en la figura 59-6. La coenzima A fija el radical acilo a su grupo SH y lo transfiere en las reacciones enzimáticas propias de la síntesis de ácidos grasos, colesterol, hormonas esteroideas y porfirinas, en la oxidación de los ácidos grasos, del piruvato y del α-cetoglutarato y en numerosas acetilaciones biológicas. Su ubicuidad, por lo tanto, es extraordinaria, pero además de estar asociado a la coenzima A, existe otra forma de asociación en la que la 4'-fosfopantoteína se encuentra ligada a una proteína transportadora de grupos acilo que interviene en las síntesis de ácidos grasos.

La deficiencia de ácido pantoténico en la especie humana produce un cuadro caracterizado por sensación urente en los pies, fatiga, debilidad muscular, depresión, insomnio, vómitos, parestesias en las pantorrillas, aumento de la sensibilidad a la glucosa, disminución en la respuesta eosinopénica a la ACTH y disminución en la producción de anticuerpos.

Las necesidades diarias de ácido pantoténico son de alrededor de 4-7 mg/día, estando bien cubiertas con una dieta normal, a pesar de que se pierde el 20-40 % durante

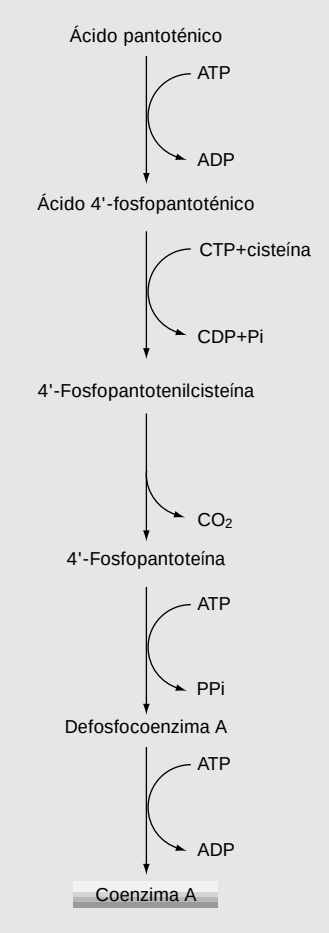


Fig. 59-6. Síntesis de la coenzima A.

la preparación de la comida. En el embarazo, las necesidades son mayores.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien en el tubo digestivo; la biodisponibilidad del ácido pantoténico presente en la dieta es de alrededor del 50 %. No sufre degradación en el organismo y se elimina por orina en forma activa.

4. Aplicaciones terapéuticas

El pantotenato cálcico se encuentra en todos los preparados polivitamínicos, para prevenir su deficiencia en las situaciones que requieren el uso de estos preparados.

G. BIOTINA

1. Características químicas

La biotina puede considerarse la fusión de un anillo de imidazolidona y otro tetrahidrotiofeno, con una cadena lateral de ácido valérico (fig. 59-4); contiene tres carbonos asimétricos que originan ocho estereoisómeros, pero sólo es activa biológicamente la D-biotina. Análogos sintéticos con menor actividad, pero útiles terapéuticamente, son la **oxibiotina y** el **biotinol;** otro análogo natural activo es la **biocitina.** En cambio, otros derivados son *antagonistas:* **norbiotina, homobiotina** y **α-deshidrobiotina.** Algunos compuestos se fijan a la biotina y forman un complejo estable que impide a la biotina actuar biológicamente; tal es el caso de la **avidina,** una glucoproteína presente en la clara de huevo.

La biotina se encuentra en abundancia en la carne, el hígado, la yema de huevo, las semillas y los granos de arroz, los cereales, los frutos secos, etc.

2. Funciones biológicas

Actúa como coenzima en toda una serie de reacciones en las que interviene la transferencia de CO_2: carboxilasas, transcarboxilasas y descarboxilasas. Las reacciones se realizan de acuerdo con el siguiente esquema:

a) $HCO_3^- + ATP + \text{biotina-enzima} \overset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons} CO_2\text{-biotina-enzima} + ADP + Pi$

b) $CO_2\text{-biotina-enzima} + \text{sustrato} \rightleftharpoons \text{sustrato-}CO_2 + \text{biotina-enzima}$

En las reacciones de carboxilasa, el donador de carboxilo es el CO_2H^-, mientras que en las de transcarboxilasa el donante es un acil-CoA.

En la especie humana, las enzimas que utilizan biotina son la piruvato-carboxilasa (piruvato → oxaloacetato), la acetil-CoA-carboxilasa (acetil-CoA → malonil-CoA), la propionil-CoA-carboxilasa (propionil-CoA → metilmalonil-CoA) y la 3-metenilcrotonil-CoA-carboxilasa (3-metilcrotonil-CoA → 3-metilgluconil-CoA).

La carencia de biotina en la especie humana produce alteraciones descamativas de la piel en forma de dermatitis seborreica en los niños y de dermatitis maculoescamosa en los adultos; aparecen también lasitud, somnolencia, dolores musculares, hiperestesia y parestesias localizadas y, en ocasiones, alopecia.

Las necesidades diarias en el adulto son de 100-200 μg/día y algo menores en los niños.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien en el tubo digestivo y se distribuye por todo el organismo. La especie humana no rompe los anillos de biotina; se elimina por orina como tal o en forma de norbiotina y biotina sulfóxido.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea, a las dosis recomendadas, para evitar una posible deficiencia en caso de alimentación parenteral.

En la dermatitis seborreica del recién nacido, se requieren dosis altas: 5-10 mg/día.

Existen errores congénitos del metabolismo caracterizados por una insuficiencia en el metabolismo de las carboxilasas dependientes de biotina. Se presentan de dos maneras: como defecto de una sola enzima o como deficiencia combinada de las cuatro enzimas citadas anteriormente. Los defectos de una sola enzima cursan con problemas de alimentación, vómitos persistentes, hipotonía muscular, falta de respuesta, letargia que puede llegar al coma y cetoacidosis; en los niños mayores se aprecian signos de deficiencia mental. Cuando la deficiencia es combinada aparecen acidemia y aciduria, erupción cutánea y alopecia; posiblemente exista entonces menor concentración de biotina en el plasma como consecuencia de una alteración en su cinética y, de hecho, el tratamiento consiste en aumentar la dosis diaria de biotina hasta varios miligramos al día. En cambio, en caso de defecto monoenzimático se trata de una alteración estructural de la enzima y responde mucho menos a la administración de biotina.

BIBLIOGRAFÍA

Cinime (trad. de *Drug and Therapeutics Bulletin*). Uso racional de las vitaminas. *Inf Ter Segur Soc* 1984; 8: 112-116.

Eccles SA. Effects of retinoids on growth and dissemination of malignant tumours: immunological considerations. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 1599-1610.

Herbert V. The antioxidant supplement myth. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 157-158.

Lamb TD. Transduction in vertebrate photoreceptors: the roles of cyclic GMP and calcium. *Trends Neurosci* 1986; 9: 224-228.

Lefkowitz RJ, Benovic JL, Kobilka B, Caron MG. β-adrenergic receptors and rhodopsin: shedding new light on an old subject. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 444-448.

Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects.* Nueva York: Marcel Dekker, 1984.

Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. *Science* 1986; 232: 193-202.

Orfanos CE. Retinoids in clinical dermatology: and update. En: Saurat S, ed. *Retinoids: New Trends in Research and Therapy.* Basilea: Karger, 1985.

Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53: 358-388.

Ovesen L. Vitamin therapy in the absence of obvious deficiency, what is the evidence? *Drugs* 1984; 27: 148-170.

Petrie WM, Ban TA. Vitamins in psychiatry: do they have a role? *Drugs* 1985; 30: 58-65.

Regazzi MB, Iacona I, et al. Clinical pharmacokinetics of tretinoin. *Clin Pharmacokinet* 1997, 32: 382-402.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Etretinate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in psoriasis and other skin disorders. *Drugs* 1983; 26: 9-43.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs* 1984; 28: 6-37.

60

Metales: toxicología y antídotos

J. Flórez

I. TOXICOLOGÍA DE LOS METALES

1. Principios generales

Existen elementos metálicos en todos los organismos vivos, en los que desempeñan papeles muy diversos: pueden comportarse como elementos estructurales, estabilizadores de estructuras biológicas, activadores enzimáticos y componentes de sistemas redox. Por ello, algunos metales son elementos esenciales de funciones biológicas, pero si se presentan en exceso, todos se convierten en elementos tóxicos.

En la naturaleza, los elementos metálicos se encuentran en varias formas de oxidación: compuestos inorgánicos convencionales, como las sales iónicas simples, complejos metálicos o compuestos de coordinación y compuestos organometálicos. Los átomos que forman los compuestos metálicos pueden estar unidos por enlaces iónicos, covalentes y por enlaces que poseen un carácter intermedio. Cuando se disuelven en agua, muchos compuestos metálicos se disocian en iones, comportándose a menudo como cationes, aunque, en ocasiones, pueden ser oxoaniones. Pueden formar también compuestos con otros metales.

La exposición de los seres humanos a los elementos metálicos, así como la contaminación del ambiente, se debe tanto a factores naturales (p. ej., erosión de los depósitos de minerales metálicos en la superficie), como a factores derivados de las actividades humanas (p. ej., minería, fundiciones, combustión del petróleo y de sus múltiples derivados, y aplicaciones industriales de los metales). El uso industrial y comercial de los metales continúa creciendo con rapidez: se encuentran nuevas aplicaciones a metales menos familiares, como los metales de transición; se usan con profusión catalizadores, en su mayoría de carácter metálico; la industria plástica utiliza compuestos metálicos como estabilizadores de la temperatura; el chapeado o la producción de lubricantes requieren también el uso de compuestos metálicos. Por todo ello, aumenta considerablemente la descarga de metales al medio ambiente humano; lo que varía es la distancia que puedan recorrer desde su origen, pero a veces es considerable, tanto por aire como por agua o por tierra.

En el momento actual, la información disponible sobre la toxicidad de los metales en la especie humana proviene de la sanidad industrial. Existen unos 20 metales que provocan cuadros tóxicos bien definidos en el hombre; los mejor estudiados son los causados por plomo, mercurio, arsénico, cadmio y manganeso, pero hay otros que producen no menos preocupación, como el antimonio y el cobalto, compuestos organometálicos del estaño, molibdeno, aluminio, antimonio, tungsteno o bario. Desde el punto de vista de la toxicología ambiental, los elementos que causan mayor preocupación son el cadmio, el plomo, el mercurio y el arsénico, debido a la abundancia y extensión de su presencia y a su capacidad de incorporarse a amplios sectores de población.

Los metales no sufren procesos de *metabolización* o *desintegración.* Una vez absorbidos, el metal queda en el organismo hasta ser excretado; del mismo modo, resulta muy difícil eliminarlo del ambiente. De ahí que muchos de ellos posean una semivida biológica muy larga y tiendan a acumularse en el organismo a lo largo de la vida.

Las principales *vías de exposición* a los metales son la respiratoria, la digestiva y, en menor grado, la dérmica, pero la más importante, como vía de exposición ocupacional, es la inhalatoria. Además, el aire contaminado afecta el suelo y el agua, con lo que contamina también los cultivos y alimentos de origen animal que después serán ingeridos. La inhalación del tabaco es también una fuente importante de contaminación, ya que el humo contiene cadmio, níquel, arsénico y plomo.

Como regla general, el primer efecto biológico de un metal surge en un órgano determinado, que es específico para ese metal y en circunstancias específicas. Para que aparezca dicho efecto es necesario que el metal alcance cierta concentración en las células de ese órgano. La *concentración crítica celular* se ha definido como la concentración de metal a la que aparecen cambios funcionales lesivos, sean reversibles o irreversibles. La *concentración crítica en un órgano* es la concentración media alcanzada en un órgano, capaz de afectar un número suficientemente grande de sus células más sensibles. Como es evidente, estas concentraciones críticas pueden variar de un individuo a otro, en función de sus diferencias biológicas de sensibilidad. Es útil también el término *órgano crítico,* que en el pasado designaba al órgano que era afectado

más gravemente, pero que en la actualidad sirve para identificar al órgano que primero alcance una concentración crítica en unas circunstancias determinadas de exposición y para una población determinada. De este modo, el término adquiere un valor claramente preventivo, ya que, al detectar el comienzo de una intoxicación, se convierte en alarma para prevenir efectos más graves.

2. Aluminio

El aluminio es el metal más abundante en la corteza terrestre. Desde el punto de vista industrial y comercial, se emplea cada vez más en la tecnología eléctrica, en la industria de transporte, embalaje y construcción, así como utensilios domésticos y envasados. Los compuestos de aluminio se utilizan en el procesamiento, el empaquetamiento y la preservación de alimentos y como adicionantes de alimentos; el sulfato de aluminio se usa también mucho para sedimentación de partículas en el tratamiento de agua potable. Terapéuticamente, los derivados de alumnio se emplean como antiácidos (v. cap. 45) y para reducir la hiperfosfatemia de la insuficiencia renal (v. cap. 57). El aluminio forma parte también de numerosos *antiperspirantes* de aplicación tópica en forma de cloruro, sulfato, etc. (v. cap. 75).

Aunque suele afirmarse que no se absorbe en el tubo digestivo, existe cierta absorción que es fácilmente equilibrada por la excreción renal, pero, en caso de insuficiencia renal, la administración de aluminio en forma de hidróxido puede provocar acumulación creciente en el organismo, depositándose sobre todo en el tejido pulmonar, el cerebro y los huesos. En algunas regiones existen también aguas que contienen una concentración elevada de aluminio; el empleo de estas aguas en la diálisis de enfermos con insuficiencia renal provoca una acumulación importante de aluminio en el organismo, que ha provocado brotes epidemiológicos de intoxicación, toxicidad aguda y crónica.

La exposición continuada al polvo de aluminio causa una reacción fibrótica pulmonar, que llega a ser mortal. En los enfermos urémicos dializados con agua rica en aluminio aparece encefalopatía con signos agudos de mioclonías y disartria, signos crónicos que pueden llegar a la demencia y osteodistrofia renal con dolores óseos y abundantes fracturas, resistente a la vitamina D. En los pacientes que toman hidróxido de aluminio para controlar la hiperfosfatemia, existe también cierto riesgo de que aparezcan estos signos tóxicos.

Su tratamiento exige la desionización del agua de diálisis y la reducción de la ingesta de aluminio. En algunos casos, la **deferoxamina** ha mostrado cierta capacidad de deplecionar los depósitos de aluminio.

3. Antimonio

Forma parte de aleaciones con otros metales. Los compuestos de antimonio se emplean para producir materiales y tejidos resistentes al fuego, para fabricación de cerámica y vidrios, y para sostener otros metales y pigmentos. Se utiliza también en algunos compuestos con fines terapéuticos (v. cap. 73).

El antimonio se absorbe principalmente por vía digestiva y se elimina con rapidez por orina y heces, siendo mayor la vía urinaria para los compuestos pentavalentes; sin embargo, una pequeña fracción puede permanecer en el organismo durante tiempo prolongado.

La acción tóxica aguda y crónica observada más a menudo se debe a la exposición ambiental de carácter industrial. Provoca signos irritativos respiratorios que pueden ocasionar el edema agudo de pulmón. Los efectos crónicos aparecen después de varias semanas de exposición, en forma de rinitis, faringitis, hemorragias nasales, traqueítis, cuadros de tipo neumoconiótico y enfisema pulmonar. En la piel puede producir erupciones pustulares. Puede originar alteraciones en el ECG, habiéndose descrito algunas muertes repentinas en trabajadores expuestos a altas concentraciones de antimonio. Por vía oral, puede inducir cuadros agudos intestinales. No existe un tratamiento específico de esta intoxicación.

4. Arsénico

Los compuestos de arsénico se clasifican en tres grupos: *a)* compuestos con arsénico inorgánico; *b)* compuestos con arsénico orgánico, y *c)* el gas arsina. Tanto los compuestos orgánicos como los inorgánicos pueden tener el arsénico en forma trivalente y pentavalente.

En la naturaleza, el arsénico se encuentra en las minas de sulfuro; la arsenopirita es el mineral más común que contiene arsénico. Los usos más frecuentes del arsénico son: como pesticidas (arsenato de plomo, arsenato cálcico o arsenito sódico), como herbicidas (arsenato monosódico, ácido dimetilarsínico o ácido cacodílico), como desecante de algodón (ácido arsénico) y como conservante de madera (arsenato de cinc y cromo). Sirve también para modificar el color del vidrio, para la fabricación de vidrio ópalo y esmaltes, y para la purificación de gases industriales. El arsénico elemental se utiliza también en la fabricación de diversas aleaciones con el fin de aumentar su dureza y su resistencia al calor.

En el ambiente, el arsénico se encuentra a concentraciones elevadas en ciertos alimentos marinos (peces y mariscos) y en alimentos obtenidos de áreas sometidas a tratamiento con arsénico (insecticidas y herbicidas); en las aguas naturales, la concentración es muy variable, dependiendo del terreno y, por supuesto, de la existencia de posibles fuentes de contaminación. Lógicamente, las fábricas de fundición, la combustión de la hulla y las fábricas de insecticidas u otros productos que contengan arsénico constituyen focos de particular peligro de exposición, ya que el arsénico puede acceder por vía inhalatoria y depositarse a lo largo de la mucosa de las vías respiratorias y penetrar después en el organismo.

La absorción intestinal de los derivados orgánicos e inorgánicos es elevada (80 %); se distribuye por todo el organismo y se elimina preferentemente por vía renal; una parte se almacena en músculos, huesos, piel y sus tegumentos (pelo y uñas).

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera es rara actualmente y la segunda se debe a la exposición ambiental del aire o del agua contaminados. La dosis letal por vía oral de trióxido arsénico oscila entre 70 y 180 mg. El trióxido arsénico, el tricloruro arsénico y los gases arsénicos de guerra producen intensa irritación y vesicación en las mucosas de las vías respiratorias, la conjuntiva ocular y la piel. Por vía oral, la intoxicación aguda provoca un cuadro intestinal grave, con intenso dolor gástrico, vómitos y diarrea, que puede terminar en shock; oliguria, hematuria y anuria pueden complicar el cuadro. Si no es mortal, este cuadro puede ir seguido de fiebre, anorexia, afectación hepática, melanosis, perturbación de la función cardíaca, edema facial, lesiones de la piel y signos neurológicos.

En la intoxicación crónica destacan las lesiones de la piel y las mucosas que, en ocasiones, se transforman en neoplásicas. Son características las lesiones de palmas y plantas, la melanosis y, a veces, la leucodermia, la hiperqueratosis y la existencia de estrías blancas en las uñas. En las mucosas aparecen conjuntivitis y queratoconjuntivitis, afectación de vías respiratorias y perforación del tabique nasal. Son frecuentes las alteraciones neurológicas en forma de neuritis simétrica y dolorosa, con disfunción motora y parestesias, y anomalías en el electromiograma. Aparecen anemia moderada y leucopenia. Puede haber alteraciones cardíacas que se manifiestan en el ECG.

Parece que existe una relación clara entre la duración de la exposición al arsénico y la aparición de cáncer de piel de diversas características y de cáncer de pulmón.

La intoxicación oral aguda se trata con medidas generales de apoyo, quelación con **dimercaprol** (3 mg/kg IM cada 4 horas) y carbón oral. Posteriormente se puede recurrir a la **penicilamina** oral durante 4 días. En caso de intoxicación aguda con lesiones respiratorias o dérmicas graves, puede recurrirse al dimercaprol.

En las intoxicaciones crónicas con dermatosis, se prefiere la penicilamina. Las lesiones dérmicas y neurológicas pueden persistir durante años, progresando la queratosis hacia la enfermedad de Bowen que se puede extender por todo el cuerpo en forma múltiple.

En la intoxicación por **arsina** (AsH_3), gas inflamable que se genera siempre que se libere hidrógeno naciente si existe material que contenga arsénico, el efecto principal es una hemólisis grave, acompañada de náuseas, cólicos abdominales, vómitos, disnea y hematuria. La terapéutica debe ser predominantemente sintomática, ya que el dimercaprol es poco eficaz.

5. Berilio

Es un metal ligero que se emplea mucho en diversas aleaciones de metales que se usan como componentes de misiles, reactores nucleares, piezas aeronáuticas, pantallas de rayos X y diversos componentes de material de alta tecnología.

La intoxicación por berilio es fundamentalmente de carácter ocupacional o por contaminación a partir de gases y humos de determinadas industrias. El berilio apenas se absorbe por vía digestiva, pero puede ser inhalado y permanecer durante semanas en las mucosas de las vías respiratorias. Provoca neumonitis aguda, granulomatosis pulmonar crónica, dermatitis alérgica y eccematosa. La granulomatosis crónica cursa de modo insidioso y es responsable de una mortalidad elevada. Aunque en animales muestra un alto poder cancerígeno, no se ha podido confirmar este extremo en la especie humana.

6. Bismuto

El bismuto se emplea en la industria metalúrgica de aleaciones y como aditivo en aplicación electrónica y termoeléctrica. Ha sido también muy utilizado en terapéutica como astringente, formando parte de numerosos productos de aplicación gastrointestinal, en forma de sales antiácidas, adsorbentes, etc. Es componente habitual de las combinaciones para erradicar el *Helicobacter pylori* (v. caps. 44 y 45). Aún hoy se producen algunas intoxicaciones por ingestión de estos preparados.

La absorción es escasa por vía digestiva, aunque algunas sales administradas de forma crónica pueden llegar a hacerlo en grado suficiente y acumularse en el organismo. Se elimina sobre todo por el riñón.

La intoxicación crónica por bismuto afecta el sistema nervioso, produciendo una encefalopatía caracterizada por confusión, temblor, torpeza, mioclonías y alteraciones de la marcha; puede lesionar también el hígado, el riñón, la piel y las mucosas.

7. Cadmio

Se ha convertido en uno de los metales con mayor capacidad contaminante, dado que su utilización es cada vez más abundante y su reciclaje es muy lento. En la naturaleza se encuentra asociado al cinc, plomo y cobre, extrayéndose de manera conjunta con estos metales. Su producción aumenta cada año debido a la diversidad de aplicaciones: galvanización y electrochapeado, protección del hierro frente a la oxidación y corrosión, pigmentación de plásticos y pinturas, estabilización de plásticos, endurecimiento del cobre y aumento de su resistencia frente a cambios mecánicos y térmicos, fabricación de pilas y electrodos, etc.

El cadmio se encuentra en diversos alimentos, tanto animales como vegetales, en el agua y el aire del ambiente; su concentración puede aumentar considerablemente por contaminación a partir de las industrias que lo trabajan. El humo del tabaco es una de las fuentes de exposición más importante de cadmio en la vida ordinaria.

La vía de entrada más peligrosa del cadmio es la respiratoria, ya que la absorción por vía digestiva es sólo del 5 %, si bien esta absorción puede aumentar cuando existen deficiencias de calcio o hierro. Dependiendo del tamaño de las partículas inhaladas, el cadmio se deposita en los alvéolos pulmonares, desde donde se absorbe al organismo. Una vez distribuido, se acumula en el hígado y el riñón, y atraviesa mal la barrera hematoencefálica y placentaria. El cadmio se une a la proteína *metalotienina,* cuyo peso molecular es de 6.000-7.000; esta proteína puede fijar hasta el 11 % de cadmio y cinc porque una tercera parte de sus aminoácidos contiene grupo -SH. La metalotienina se encuentra abundantemente en el hígado, puede ser filtrada en el glomérulo y reabsorbida en el túbulo, concentrándose sobre todo en la corteza renal. La excreción renal de cadmio es muy lenta, por lo que su semivida es muy alta, sobre todo en los compartimientos profundos (riñón, hígado y músculo), donde la semivida alcanza varios años. La concentración de cadmio en el organismo aumenta a lo largo de la vida, desde 1 μg en el recién nacido hasta 10-30 mg en el adulto; naturalmente, estas cifras varían según el grado de exposición ambiental.

La *intoxicación aguda* por vía inhalatoria consiste en una neumonitis química, con disnea, debilidad, fiebre e insuficiencia respiratoria, que puede llegar al edema agudo de pulmón. Por vía digestiva produce náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y shock.

La *intoxicación crónica* afecta sobre todo el riñón y si la vía de entrada es inhalatoria, también el pulmón. Aparece primero una lesión del túbulo proximal, con proteinuria consistente en β_2-microglobulina y luego afectación glomerular; la concentración crítica de cadmio es de 200 μg/kg. En el pulmón aparecen lentamente fibrosis, enfisema e insuficiencia pulmonar. El cadmio altera la absorción de hierro, lo que puede originar anemia. Aunque en Japón se detectó la intoxicación con una elevada proporción de osteomalacia (enfermedad *itai-itai*), no se ha confirmado este dato en otros países. Se ha descrito una relación entre concentración de cadmio e hipertensión y se discute todavía el posible papel carcinógeno del metal.

El *tratamiento* con fármacos quelantes sólo es útil si se instituye inmediatamente después de la exposición al cadmio. Si la vía es inhalatoria, las medidas han de ser de apoyo ventilatorio, pudiendo añadirse corticoides. El **edetato Ca-Na_2** se administra a la dosis de 75 mg/kg/día en 3-6 tomas, durante 5 días; si se instaura otro curso de tratamiento, deben dejarse 2 días de descanso. El dimercaprol aumenta la nefrotoxicidad, pero también puede hacerlo la modificación del cadmio corporal por el edetato, al aumentar su acceso al riñón.

8. Cobre

Es un metal esencial, cuya principal aplicación industrial es la de equipos eléctricos; forma parte también de diversas aleaciones y algunas de sus sales se emplean como pesticidas.

Se absorbe por vía digestiva, principalmente en el estómago; se distribuye por todo el organismo y se almacena en hígado, corazón, cerebro, riñón y músculo. Desde el hígado, el cobre es transportado en la proteína *ceruloplasmina,* producida en el hígado, pero se fija también a otras proteínas plasmáticas o tisulares de carácter enzimático. Se elimina principalmente por la bilis; su semivida es de varias semanas.

La ingestión accidental de sales de cobre produce molestias gastrointestinales con abundante vómito; si la dosis es alta, puede producir hemólisis, lesiones hepáticas y renales. No se conocen datos sobre la intoxicación crónica.

El tratamiento de la intoxicación se realiza con **D-penicilamina.** Es la intoxicación endógena de cobre, degeneración hepatolenticular o *enfermedad de Wilson,* el cobre se almacena en el hígado y puede afectar los ganglios de la base en el cerebro. Su tratamiento específico consiste en la **D-penicilamina** y la **trientina** (v. II, 4 y 5).

9. Cromo

En su forma trivalente se encuentra en la naturaleza y en los organismos como metal esencial; la forma hexavalente es de origen industrial y resulta muy tóxica. Se absorbe por vía inhalatoria y gastrointestinal. Puede producir ulceraciones de la piel, dermatitis y reacciones alérgicas de localización bronquial y dérmica. También llega a provocar ulceraciones de la mucosa y perforación de la mucosa del tabique nasal. La inhalación de cromo hexavalente puede desencadenar carcinoma bronquial.

10. Hierro

En el capítulo 58 se exponen las propiedades biológicas del hierro y su utilización terapéutica. En el presente capítulo se aborda su papel toxicológico.

Existen cuatro formas principales de intoxicación o de exceso de hierro en el organismo humano: el envenenamiento agudo por ingestión excesiva, la toxicidad pulmonar por inhalación crónica de polvo rico en hierro, la hemocromatosis hereditaria por acumulación lenta de hierro en el organismo y la sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas.

La intoxicación aguda ocurre generalmente en niños, por ingestión excesiva de medicinas que contienen hierro. Se han producido muertes con 2-4 g de sulfato ferroso, pero pueden conseguirse recuperaciones tras la ingestión hasta de 14 g. En una primera fase, durante la primera hora después de la ingestión, aparecen vómitos, dolor abdominal, a veces con hematemesis, diarrea y melenas; puede sumarse una profunda acidosis metabólica con hiperventilación, palidez y colapso vascular. Si no se trata en 4-6 horas, puede sobrevenir la muerte. El tratamiento en esta fase puede conseguir la recuperación completa o puede ser sólo temporal con un agravamiento a las 12-48 horas, con fiebre, ictericia, convulsiones, coma y muerte. Finalmente pueden quedar secuelas que aparecen a las 6 semanas, en forma de obstrucción pilórica y fibrosis esofagicogástrica.

El tratamiento requiere: *a)* eliminar el hierro del tracto gastrointestinal mediante provocación de vómitos con ipecacuana, lavado de estómago con soluciones de bicarbonato y control radiográfico para búsqueda de restos de tabletas de hierro ingeridas; *b)* medidas generales de apoyo para el tratamiento de la acidosis y el shock, y *c)* administración de **deferoxamina** por vía oral, para fijar el máximo del hierro en el tubo digestivo, y por vía parenteral, en la forma descrita en II, 6 de este capítulo.

En cuanto al tratamiento de la hemocromatosis, la deferoxamina carece de utilidad terapéutica; sí la tiene, en cambio, en las postransfusionales, como se indica en II, 6.

11. Mercurio

El mercurio se encuentra en forma elemental o formando parte de compuestos inorgánicos y orgánicos; cada una de estas formas posee sus propias cualidades toxicológicas. El mercurio circula de modo natural en la biosfera, siendo liberadas de 30.000 a 150.000 toneladas a la atmósfera como gas a partir de la corteza terrestre y los océanos. Además, son liberadas otras 20.000 toneladas cada año al ambiente, a partir de la combustión de petróleo y derivados, y de la industria. Otras 10.000 toneladas se producen cada año para usos industriales, de las cuales una pequeña parte se emplea para sintetizar compuestos orgánicos.

A la temperatura ambiente, el metal mercurio es líquido. Los compuestos de mercurio lo poseen en forma monovalente o bivalente; en la naturaleza puede formar compuestos organometálicos en los que el metal se encuentra unido al carbono mediante enlace covalente en forma $R\text{-}Hg^{+}$ o R-Hg-R'. Entre los compuestos inorgánicos, tienen interés toxicológico el mercurio elemental y las sales bivalentes (mercúricas). Los compuestos orgánicos se dividen, a su vez, en estables e inestables; los compuestos alquilmercurio son estables, mientras que los fenilmercurio y los metoxialquilmercurio, empleados como pesticidas y conservantes, se rompen fácilmente en el organismo. Los más peligrosos son los compuestos alquilmercurio, entre los que predomina el metilmercurio.

El mercurio se emplea en la industria cloroalcalina, en equipos eléctricos, pinturas, sistemas de medición, agri-

cultura, detonadores, catalizadores, conservantes, germicidas y fungicidas que se incorporan a productos farmacéuticos, plásticos, pinturas y otros productos. En la actualidad, después de ocurridas varias catástrofes, el uso de metilmercurio y etilmercurio para el tratamiento de semillas se ha sustituido por el metoxietilmercurio. Por todo ello, la existencia del mercurio en el ambiente es importante, sobre todo en las áreas urbanas, pero por razones industriales y agrícolas existen áreas particularmente contaminadas: minas, fábricas de cloroalcalinos o de instrumentos y laboratorios de física y química.

La elevada toxicidad del mercurio se debe a su gran reaccionabilidad con los grupos -SH presentes en las proteínas del organismo; de este modo se fija a membranas e inactiva múltiples enzimas de los seres vivos. La estructura molecular de cada compuesto de mercurio, su estabilidad en el organismo y sus vías de eliminación conforman sus propiedades toxicológicas, específicas para cada compuesto.

11.1. Mercurio elemental y compuestos mercuriales inorgánicos

El mercurio elemental penetra como vapor en el organismo, fundamentalmente por inhalación y en mucho menor grado por vía digestiva. Difunde con rapidez a través de la membrana alveolar, se oxida en parte en los hematíes pasando a ion mercúrico y penetra en abundancia en el sistema nervioso y en otros órganos de origen ectodérmico. Se acumula en dichos órganos, con una semivida de eliminación muy prolongada. Se excreta en forma mercúrica por bilis, orina y otras secreciones; en el hombre, la semivida biológica es de unos 60 días.

La intoxicación aguda por vapor de mercurio provoca signos respiratorios en forma de bronquitis, bronquiolitis y neumonitis, con insuficiencia respiratoria; estos signos se combinan con otros síntomas de carácter neurológico.

En la intoxicación crónica, el órgano crítico es el cerebro. Aparece un cuadro asténico con fatiga, debilidad, anorexia, pérdida de peso y temblor intencional interrumpido por sacudidas musculares. Sobreviene también el eretismo, que se caracteriza por alteraciones de la personalidad y de la conducta, irritabilidad, pérdida de memoria, insomnio, delirio y alucinaciones. A veces se observan alteraciones de las encías con abundante salivación.

11.2. Mercurio mercúrico

Las sales de mercurio se absorben principalmente por vía gastrointestinal, donde producen intensa lesión de la mucosa. Se distribuyen por el organismo y se acumulan en el riñón, donde provocan la lesión crónica más característica, el hígado, la piel, el bazo, los testículos y el cerebro.

La intoxicación aguda consiste en signos gastrointestinales, que pueden llegar a ser muy graves, con colapso circulatorio por intensa afectación de toda la mucosa. El envenenamiento crónico provoca fundamentalmente necrosis tubular renal y síndrome nefrótico. En ocasiones causa eritema y dermatitis exfoliativa; puede aparecer acrodinia o enfermedad rosa, con erupción dérmica, escalofríos, inflamación e irritación de manos, pies, mejillas y nariz, seguidas de descamación, pérdida de pelo y ulceración; puede acompañarse de fotofobia, insomnio y respiración profusa.

11.3. Compuestos de mercurio orgánico

Los compuestos alquilo de cadena corta resisten la degradación química de los organismos, por lo que su presencia persiste durante mucho tiempo. Entre ellos, el metilmercurio se forma de modo natural en el ambiente acuático y en la propia corteza terrestre a partir del mercurio elemental y del mercúrico, siendo ingerido después por los organismos vivos o transformado en gases de dimetilmercurio que son liberados al aire.

Los compuestos orgánicos penetran, en general, en los organismos con mayor facilidad que los inorgánicos, debido a su mayor liposolubilidad, tanto por vía inhalatoria, en el caso de los gases, como por vía digestiva. Además, al ser menos irritantes, no lesionan la mucosa, por lo que penetran mejor y en mayor cantidad. En la sangre están unidos a proteínas e incorporados a los hematíes, donde alcanzan una concentración muy elevada. Se distribuyen por todo el organismo y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, llegándose a acumular el metilmercurio en el cerebro hasta concentraciones superiores a las del plasma, que perduran largo tiempo; se acumulan también en el pelo. Se eliminan escasamente por biotransformación; son excretados por bilis y, en menor grado, por la orina; la semivida de eliminación del metilmercurio es de unos 60 días.

A diferencia de los compuestos alquilmercúricos, existen otros orgánicos que son más inestables en el organismo y se degradan más fácilmente en mercurio inorgánico, formando sales mercúricas. Son los compuestos fenilmercúricos y alcoxialquilmercúricos, en especial el metoxietilmercurio. Se absorben también con facilidad por todas las vías (inhalatoria, digestiva y dérmica) y son biotransformados en el hígado.

La intoxicación por mercuriales orgánicos es de carácter crónico, no agudo, concentrándose primordialmente en el sistema nervioso. Por su capacidad de atravesar la barrera placentaria, afecta también el organismo fetal. En los adultos produce inicialmente perturbaciones sensoriales, como parestesias en la porción distal de las extremidades, la lengua y la región perilabial; después aparecen ataxia, reducción concéntrica del campo visual, alteración de la audición y signos extrapiramidales. En los casos graves hay convulsiones. El mercurio provoca degeneración en varias áreas de la corteza cerebral, con gliosis, atrofia y lesiones en las células granulares del cerebelo. Pueden afectar al feto incluso sin que se produzcan lesiones visibles a la madre.

11.4. Tratamiento de la intoxicación

El objetivo fundamental es reducir la concentración de mercurio en el órgano lesionado y retirarlo del organismo. Si la intoxicación es grave, el método de elección es la hemodiálisis combinada con la administración de agentes quelantes.

En el caso de la intoxicación por vapor de mercurio, es preciso retirar al paciente de la fuente intoxicante, prestar apoyo de carácter ventilatorio, y administrar terapéutica quelante de acuerdo con las concentraciones del metal en sangre y orina. Si se trata de una sal de mercurio inorgánico ingerida por vía oral, habrá que provocar su eliminación mediante vómitos, lavado gástrico, administración de carbón activado y catárticos salinos. Al mismo tiempo se iniciará terapéutica quelante: el **dimercaprol** en casos de exposición grave, o la **penicilamina** en casos más moderados. El dimercaprol se administra a la dosis de 5 mg/kg IM, seguida de dosis de 2,5 mg/kg IM cada 12 horas durante 10 días. La penicilamina se administra a la dosis de 250 mg cada 6 horas. Si se aplica hemodiálisis, se administra también el quelante porque el complejo quelante-mercurio es sustraído por la diálisis.

Con los derivados alquilmercúricos, en particular el metilmercurio, el tratamiento de la intoxicación es más complejo: el dimercaprol no es válido porque favorece la movilización del mercurio y el complejo formado pene-

tra más fácilmente en el cerebro. La penicilamina ha de ser administrada a dosis más altas (2 g/día) y es recomendable asociarla a productos que, por vía oral, fijen el mercurio y no sean reabsorbidos; éste es el caso de las resinas ricas en grupos tioles. La hemodiálisis es válida sólo si se consigue movilizar el metilmercurio acumulado en hematíes; para ello se emplea **cisteína** o **ácido 2,3-dimercaptosuccínico;** administrados en la sangre arterial que entra en el dializador, forman complejos con el metilmercurio, difunden desde el hematíe hasta el plasma y son dializados.

12. Plomo

Los usos industriales y corrientes del plomo son muy numerosos, por lo que las intoxicaciones han sido frecuentes. Se emplea en la fabricación de pilas, en la producción de tetraetilplomo que sirve como antidetonante de la gasolina, en la fabricación de pigmentos y de pinturas, en depósitos y contenedores de bebidas y alimentos; si éstos se encuentran mal recubiertos, pueden ser origen de intoxicaciones. Por todo ello, la contaminación en mayor o menor grado del aire, aguas y alimentos con plomo es frecuente.

El plomo penetra por inhalación del aire contaminado, en proporción relacionada con el tamaño de las partículas; por absorción intestinal se incorpora el 10 % de la cantidad ingerida. En la sangre se concentra sobre todo en los hematíes; se distribuye por el organismo, localizándose inicialmente en el riñón (epitelio tubular) e hígado y luego en el hueso, los dientes y el pelo, de forma que la acumulación mayor se produce en el hueso. La excreción es principalmente por orina. La semivida depende del compartimiento en cuestión; es de unos días para el plasma y tejidos blandos, y de varios años para el esqueleto.

La intoxicación aguda por plomo es poco frecuente y se debe a la ingestión de compuestos de plomo ácido-solubles o a la inhalación de vapores. Provoca un cuadro agudo gastrointestinal, con abundantes vómitos y dolor abdominal, heces negras, diarrea o estreñimiento. Si la ingestión ha sido grande, sobre todo en niños, puede ocasionar una encefalopatía aguda con vómitos, ataxia, estupor, somnolencia e irritabilidad; para ello, la concentración en plasma es de unos 100-300 μg/100 ml.

La intoxicación crónica ha sido más frecuente y afecta varios sistemas, pudiendo hacerlo por separado o en combinación.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la intoxicación crónica, pero no guardan relación con la concentración de plomo en el organismo. Destaca la aparición de cólicos difusos, a veces de extraordinaria intensidad, que ceden con el gluconato cálcico mejor que con morfina. Otras veces sólo hay anorexia, estreñimiento, malestar y sabor metálico.

La afectación de la hemopoyesis es constante; aparece una anemia microcítica hipocrómica que se debe a la inhibición de la síntesis de hem y al acortamiento de vida del hematíe. Puede verse también un moteado basófilo en los hematíes, aunque este signo no es patognomónico. La inhibición de la síntesis del hem por parte del plomo ocurre en varios niveles, fundamentalmente dos: inhibición de la δ-aminolevulinato (δ-ALA)-deshidratasa (que convierte al δ-ALA en porfobilinógeno) y de la ferroquelatasa (antigua hemosintetasa que convierte la protoporfirina IX en hem). Ambas enzimas poseen grupos -SH activos. En consecuencia, se aprecia acumulación de protoporfirina IX y de Fe^{2+} libre en el hematíe y acumulación de δ-ALA en plasma y orina. Existe una buena correlación entre la concentración de plomo en sangre y la inhibición de δ-ALA-deshidratasa en el hemolizado; lo mismo sucede con los niveles de δ-ALA en orina. Por este motivo, las mediciones de estos dos parámetros resultan buenos indicadores del grado de intoxicación por plomo.

El SNC puede afectarse de forma aguda o crónica; la primera se manifiesta por una encefalopatía subaguda o aguda con signos de hipertensión craneal que no cede con la descompresión, aunque puede hacerlo con terapéutica que reduzca la presión intracraneal. Cedido el cuadro agudo, pueden permanecer secuelas neurológicas. El cuadro neurológico crónico se ve en niños: presentan deterioro mental, conducta hipercinética o agresiva, pérdida de apetito, insomnio y dolores abdominales. Pueden permanecer así largo tiempo, siendo difícil el diagnóstico si no se piensa en este factor, o puede avanzar hacia una encefalopatía más aguda.

Existe una neuropatía periférica en casos avanzados, que actualmente no suele verse, caracterizada por la caída de la muñeca, por parálisis del radial y parálisis de los músculos oculares externos.

Finalmente, el plomo llega a afectar al riñón de forma aguda y reversible (intoxicación aguda en niños) o de forma irreversible al provocar una nefropatía intersticial. Clínicamente toma la forma de enfermedad de Fanconi.

Otros síntomas de intoxicación son la anemia, la palidez, el punteado de la retina, la línea gris o negra en el margen de las encías y la debilidad muscular.

El diagnóstico instrumental de la intoxicación por plomo es rico en procedimientos, ya que se dispone de mediciones de plomo en plasma y orina, concentración de δ-ALA-deshidratasa en hematíes y δ-ALA en sangre y orina. Si se quiere valorar la carga de plomo en un individuo que ha estado expuesto cuyo diagnóstico es dudoso, se realiza el test de edetato de Na_2-Ca, capaz de movilizar el plomo. Se administra durante 1 hora una infusión de 1 g de edetato disuelto en 250 ml de suero glucosado y se recoge la orina de 4 días. El límite superior de excreción normal de plomo en un adulto es de 600 μg.

El tratamiento consiste en la retirada inmediata de la fuente de exposición, tratamiento sintomático de los cuadros más graves y eliminación del plomo con quelantes. Se suele emplear inicialmente el **edetato de Na_2-Ca,** solo o en combinación con **dimercaprol,** seguidos de **D-peni-**

Tabla 60-1. Dosificación en el tratamiento de la intoxicación por plomo

Fármaco	Dosis y vía
Edetato Na_2-Ca	50 mg/kg/día, IV o IM, durante 5 días. Descansar 2 días antes de iniciar un nuevo curso
Dimercaprol	3 mg/kg, IM profunda, cada 4 horas durante 2 días; 3 mg/kg cada 6 horas durante 1 día; 3 mg/kg cada 12-24 horas durante 7 días
D-Penicilamina	0,9-1,5 g/24 h, oral. Crónica: hasta 40 mg/kg por 24 h
Succímero	En niños: 350 mg/m^2 oral cada 8 horas durante 5 días; 350 mg/m^2 cada 12 horas durante 2 semanas más

cilamina. El más corrientemente empleado es el edetato, que produce una rápida desaparición de los cólicos abdominales y de la paresia. La dosificación se expone en la tabla 60-1; la combinación de edetato y dimercaprol es más eficaz que cualquiera de los dos solos, ya que aumenta la velocidad de excreción del plomo y puede ser necesario emplearla en intoxicaciones graves con concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 900 μg/l. Si se emplea esta combinación, se debe administrar la primera dosis de dimercaprol 4 horas antes que la primera de edetato. Debe vigilarse, sin embargo, la función renal, ya que la movilización del plomo y su acumulación excesiva en el riñón puede causar insuficiencia renal o agravarla si ya existía previamente; de ahí que algunos autores recomienden ajustar la dosis de edetato a la eliminación de plomo en orina: entre 1 y 2 g de plomo en 24 horas. En niños, el producto más indicado es el **succímero** (v. II, 3).

La terapéutica quelante de mantenimiento en pacientes con encefalopatía residual o con concentraciones de plomo en sangre por encima de 60 μg/dl y demostración de plomo en hueso, se consigue con **D-penicilamina** oral, 40 mg/kg/día como máximo.

II. ANTAGONISTAS DE METALES

1. Edetato cálcico disódico

1.1. Mecanismo de acción

El ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) forma sales con Na^+ (edetato disódico), con lo que se hace hidrosoluble. Introducido en el organismo y por su capacidad de quelar iones bivalentes y trivalentes, muestra avidez por el Ca^{2+} y produce intensa hipocalcemia. En cambio, la combinación del EDTA con Na^+ y Ca^{2+} resulta inocua y puede ser utilizada para la quelación de metales que tengan mayor avidez por el EDTA que el propio calcio (fig. 60-1).

De este modo, los iones metálicos se fijan al edetato desplazando al Ca^{2+}, son movilizados de los tejidos y son excretados. Puede quelar varios iones endógenos (Zn, Mn y Fe) y exógenos, siendo esto último su principal aplicación. Su eficacia es máxima en las intoxicaciones por plomo, es discutible en las producidas por cadmio, cromo, manganeso, níquel, vanadio y cinc, y es inútil frente al mercurio, ya que la capacidad de quelar el mercurio es inferior a la afinidad de éste por los grupos -SH a los que se encuentra unido dentro del organismo; tampoco es útil en las intoxicaciones por oro y arsénico.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que hay que administrarlo siempre por vía parenteral. Desaparece pronto del plasma y difunde con facilidad a los tejidos. Tiene una semivida de 20-50 min, excretándose el 50 % de una dosis por orina en 1 hora. La velocidad de excreción requiere una buena función renal, siendo necesario asegurar un flujo urinario correcto antes de iniciar la administración.

1.3. Reacciones adversas

La principal es su capacidad de lesionar el riñón en su porción proximal; a ello se puede sumar la posible acción nefrotóxica del metal quelado. Si en el curso del tratamiento aparece anuria, debe suspenderse el tratamiento. También puede producir un cuadro de malestar, fatiga, sed, escalofríos y fiebre, y mialgias. Otras veces provoca un cuadro histamínico con estornudos, congestión nasal y lagrimeo, puede originar glucosuria, anemia, dermatitis, aumento del tiempo de protrombina e inversión de la onda T del ECG. En enfermos con insuficiencia renal se debe usar con precaución y a dosis reducidas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En inyección IM o infusión IV (administrada por lo menos en 1 hora), se utiliza en las intoxicaciones por plomo, como se ha pautado en el apartado I, 11 y en la tabla 60-1. No es útil como profiláctico, pero sí como diagnóstico de la carga de plomo en el organismo, según lo expuesto anteriormente.

2. Dimercaprol

2.1. Mecanismo de acción

Es el 2,3-dimercaptopropanol (fig. 60-1), inicialmente diseñado durante la Segunda Guerra Mundial para neutralizar un gas arsenical muy vesicante llamado *lewisita;* por ello, el producto se denomina BAL *(british anti-lewisite).* Su acción se basó en la conocida capacidad del ar-

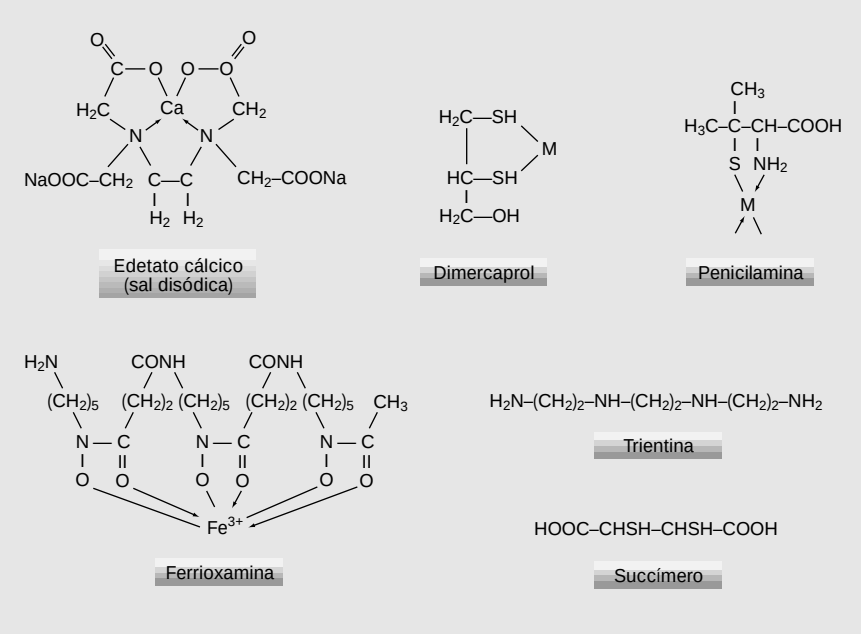


Fig. 60-1. Estructura química de varios quelatos de metales (M). La eliminación del Fe^{3+} en la ferrioxamina la convierte en deferoxamina.

sénico de fijarse a los grupos -SH de los tejidos; el dimercaprol resultó un compuesto ditiólico con capacidad de formar quelatos estables y no tóxicos con el arsénico, así como con el oro, el mercurio y el plomo. Su capacidad de quelar estos metales en el organismo es tanto mayor cuanto menos tiempo se dé para que se fijen a los grupos -SH del organismo; de ahí que la eficacia del dimercaprol dependa de la rapidez con que se instaure su administración.

Además, el complejo dimercaprol-metal puede disociarse en el propio organismo, antes de su eliminación, o el dimercaprol puede oxidarse y perder su capacidad quelante. Por este motivo, la dosificación está dirigida a mantener una concentración de dimercaprol capaz de favorecer la formación continua del compIejo estable dimercaprol-metal (2 de dimercaprol: 1 de metal). El problema reside en que la toxicidad intrínseca del dimercaprol es bastante alta y no es posible aumentar la concentración todo lo que podría ser necesaria.

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral; se administra por vía IM profunda, alcanzándose el $t_{máx}$ en 30-60 min. Se elimina con rapidez por metabolización y excreción, con una semivida de 2-3 horas.

2.3. Reacciones adversas

El 50 % de pacientes que recibe una dosis de 5 mg/kg tiene alguna reacción: aumento de presión arterial, taquicardia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de quemazón en los labios, garganta o pene, conjuntivitis, blefarospasmo, lagrimeo, rinorrea, salivación, hormigueo en las extremidades, sudoración, dolor abdominal, ansiedad e inquietud. Puede producir también anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G-6-PD. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En las intoxicaciones por mercurio, arsénico y cadmio, se debe seguir la pauta de dosis recomendada en la tabla 60-1. Es conveniente alcalinizar la orina porque en medio ácido el complejo con el metal puede disociarse y lesionar el riñón. No sirve para la desintoxicación de derivados orgánicos de mercurio porque el metal se separa muy lentamente del C; tampoco es útil para reducir las concentraciones de mercurio en el cerebro, por lo que no alivia los síntomas neurológicos del vapor de mercurio.

En las intoxicaciones por cadmio es elevado el riesgo de que produzca insuficiencia renal.

3. Succímero

Es el ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico que, como el dimercaprol, posee dos grupos -SH (fig. 60-1). Es capaz de quelar el plomo, el mercurio y el arsénico, en mucho menor grado el cinc y el cobre, y nada el hierro, el calcio, el cadmio y el magnesio. El complejo quelado es eliminado por orina, por lo que se necesita una buena función renal.

A diferencia del dimercaprol y del edetato, se absorbe bien por vía oral, aunque de manera variable, y puede

darse con seguridad en niños; en su distribución queda confinado al espacio extracelular.

Se ha utilizado en la intoxicación por plomo en los niños. La dosis es de 10 mg/kg o 350 mg/m^2 cada 8 horas durante 5 días, seguida de la misma dosis cada 12 horas durante 2 semanas. Puede repetirse otra o más tandas al cabo de 15 días ya que puede haber aumento de rebote del plomo en sangre.

En ocasiones produce molestias gastrointestinales (10 %), elevación de aminotransferasa y fosfatasa alcalina séricas, somnolencia, síntomas gripales, congestión nasal, dolores musculares y reacciones alérgicas.

4. D-Penicilamina

En el capítulo 22 se describen sus propiedades fundamentales como fármaco utilizable en la artritis reumatoidea (fig. 60-1). Es un quelante de cobre, mercurio, arsénico, hierro, plomo y cinc. La **N-acetilpenicilamina** es aún más eficaz en la intoxicación por mercurio, porque resiste mejor la degradación metabólica.

Se emplea en la *intoxicación* por los metales señalados (v. dosificación en la tabla 60-1), así como en la enfermedad de Wilson, la cistinuria y la artritis reumatoidea. El posible mecanismo de acción y la pauta terapéutica en la artritis reumatoidea ya se han indicado en el capítulo 22.

En la *enfermedad de Wilson* capta y fija el cobre almacenado en el hígado y los ganglios basales, y lo elimina por el riñón; la dosis es de 1,5-2 g/día por vía oral, administrada en 3 tomas, pero si la situación clínica es grave, se puede alcanzar la dosis de 3 g/día en los primeros 3 meses. La dosis de mantenimiento es de 1,5 g/día o algo menor, para evitar efectos tóxicos. La respuesta clínica está en relación con la precocidad de instauración del tratamiento y el grado de alteración de los ganglios basales del cerebro. En cuanto a la eficacia de la trientina, véase el apartado siguiente.

En la *cistinuria* forma complejo con la cisteína, reduciendo así la formación de cálculos renales de cistina. La dosis habitual es de 2 g/día en 4 tomas; se ajusta en función de la eliminación urinaria de cistina.

Las reacciones adversas son descritas en el capítulo 22.

5. Trientina

Es un compuesto quelante, el diclorhidrato de trietilenotetramina (trien) (fig. 60-1), cuyo empleo ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que no toleran la D-penicilamina. Puede producir una cupruresis tan grande o mayor que la penicilamina.

Puede provocar dermatitis de contacto, bronquitis, asma, fiebre y lesiones dérmicas, anemia ferropénica. En pacientes que desarrollaron lupus por penicilamina, éste vuelve a aparecer con la trientina; no así las demás reacciones, como el síndrome nefrótico, el pénfigo, la miastenia o la hematocitopenia.

Se administra por vía oral con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La dosis inicial en adultos es de 750-1.250 mg/día en 2-4 tomas; en niños menores de 10 años, la dosis es de 500-750 mg/día. Si en 6 meses no mejora la respuesta clínica, o si la concentración sérica de Cu libre permanece por encima de 20 μg/dl, se aumenta a 2 g/día en adultos y 1,5 g/día en niños.

6. Quelantes del hierro

La **deferoxamina** se obtiene del *Streptomyces pilosus,* en el que se encuentra como un quelato férrico, por lo que es preciso separar previamente el hierro (fig. 60-1). Muestra gran afinidad por el ion férrico con el que forma la *ferrioxamina,* compuesto estable e hidrosoluble. Es capaz de combinarse con el hierro de los depósitos de ferritina y hemosiderina, en mucho menor grado con el de la transferrina y de ningún modo con el de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Aproximadamente, 100 mg de deferoxamina se combinan con 8,5 mg de hierro.

Se absorbe mal por vía digestiva; se metaboliza con rapidez en los tejidos y en el plasma. La deferoxamina tiene una semivida plasmática de 5-10 min, porque se convierte rápidamente en ferrioxamina; ésta se aclara con una semivida de 60-90 min, dos tercios por orina y un tercio por bilis y heces.

La inyección IV rápida puede producir hipotensión, taquicardia, eritema y urticaria. Provoca reacciones histamínicas o de tipo alérgico. Puede provocar disuria, diarrea y molestias abdominales; calambres musculares, taquicardia y fiebre. En ocasiones, ha causado neurotoxicidad visual y auditiva, de carácter reversible. Está contraindicada en el embarazo y en la insuficiencia renal.

En la *intoxicación oral aguda* por hierro es preciso practicar primero el vaciamiento gástrico. Se administra deferoxamina por vía IV cuando hay signos de shock cardiovascular, un nivel de hierro sérico mayor de 500 μg/dl o hierro libre en plasma. La dosis es de 10 mg/kg/h durante 4 horas seguida de 5 mg/kg/h durante 8 horas y después 2-5 mg/kg/h hasta que los niveles séricos bajen de 100 μg/dl. Nunca se debe pasar de 6 g en 24 horas. Si no hay shock se emplea la vía IM: 1 g inicial, seguido de 2 dosis de 0,5 g cada 4 horas y después 0,5 g cada 4-12 horas según la necesidad.

En la *hemocromatosis primaria,* la deferoxamina es poco útil, siendo preferible la flebotomía. En la *hemocromatosis secundaria* a las transfusiones múltiples, se administra deferoxamina mediante infusión lenta, IV o SC, o por vía IM en bolo. La dosis en adultos es de 0,5-1 g/día por vía IM, más 2 g en infusión lenta con cada transfusión (no mezclar con la sangre). Por vía SC la dosis es de 20-40 mg/kg/día en infusión lenta en la pared abdominal, durante 12 horas.

La **deferiprona** (1,2-dimetil-3-hidroxipirid-4-ona) es un quelante del hierro que, a diferencia de la deferoxamina, es activo por vía oral, lo que facilita el cumplimiento terapéutico en situaciones en que hay que administrar un quelante de forma crónica; éste es el caso de las hiper-

sideremias secundarias a transfusiones repetidas para evitar graves complicaciones (p. ej., en talasemias). Ha mostrado su eficacia en situaciones rebeldes a la acción de la deferoxamina.

La deferiprona incrementa la eliminación del hierro en heces (en menor grado que la deferoxamina) y en orina; este incremento es proporcional a la carga de hierro corporal y a la concentración del fármaco. Tiene una semivida de eliminación de 3 horas, pero la administración repetida provoca concentraciones plasmáticas cada vez menores, lo que sugiere que pueda producir autoinducción y sea preciso incrementar la dosis. La dosis es de 75 mg/kg/día por vía oral que corresponden a 50 mg/kg/día de deferoxamina, SC.

El **desrazoxano** es un agente quelante intracelular capaz de evitar la combinación del hierro con el antibiótico antineoplásico doxorrubicina, evitando así la formación de radicales de oxígeno libres en el músculo cardíaco; de este modo evita la cardiotoxicidad de la doxorrubicina (v. cap. 62, III, 1). Apenas se fija a las proteínas del plasma, se metaboliza en el hígado en el 35-50 % y el resto se elimina por orina sin modificar; su semivida es de 2-4 horas. Se administra por vía IV a la dosis de 500 mg/m^2 por cada 50 mg/m^2 de doxorrubicina, 30 min antes de dar el antibiótico. Puede producir leucopenia, síntomas gastrointestinales, alopecia, hipotensión, aumento de enzimas hepáticas, de amilasa y triglicéridos séricos.

BIBLIOGRAFÍA

Alfrey AC, Legendrè GR, Kaheny WD. The dialisis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 1976; 294: 186-188.

Anónimo. Outpatient management of childhood lead poisoning is feasible. *Drugs Ther Perspect* 1997; 9(12): 11-13.

Cantilena LR, Klaassen CD. The effect of chelating agents on the excretion of endogenous metals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 173-180.

Friberg I, Nordberg GF, Vouk VB. *Handbook on the Toxicology of Metals.* Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1980.

Haddad LM, Winchester JF, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drugs Overdose.* Filadelfia: WB Saunders, 1983.

Landrigan P. Arsenic: State of the art. *Am J Industr Med* 1981; 2: 5-14.

Matsui D, Klein J, Hermann C, et al. Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassemia. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 294-298.

Needleman HL, Leviton A. Lead associated intellectual defect. *N Engl JMed* 1982; 306: 367.

Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron-chelation therapy with oral diferipone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1995; 332: 918-922.

Planas-Bohne F. Chelating agents: New perspectives. En: Plaa GL, du Souich P, Erill S, eds. *Interactions between Drug and Chemicals in Industrial Societies.* Amsterdam: Elsevier, 1987.

The Medical Letter. Succimer-an oral drug for lead poisoning. 1991; 33: 78.

Walshe JM. Assessment of treatment of Wilsons disease with Tryethylene Tetramine 2HCI (Trien 2HC). En: Sarkar B, ed. *Biological Aspects of Metals and Metal-Related Diseases.* Nueva York: Raven Press, 1983.

61

Quimioterapia antineoplásica I. Bases fundamentales. Antimetabolitos, fijadores a la tubulina, inhibidores de topoisomerasas

J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos de la acción farmacológica

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. La proliferación excesiva ocasiona la penetración en tejidos adyacentes, la compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y la migración a otros territorios donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar.

El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos. Si esta extirpación completa es posible, se habla de curación o tratamiento radical, pero si la neoplasia no está localizada, existen metástasis o no es posible la erradicación por motivos diversos, el objetivo de la terapéutica es paliativo: reducir el tamaño del tumor o el número de células, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia con una calidad de vida aceptable. La farmacología anticancerosa constituye un método terapéutico muy útil que coadyuva, junto con la cirugía y la radioterapia, a mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Las células presentes en un tumor no son homogéneas aunque se hayan originado de un mismo grupo clonal; por el contrario, en el transcurso de la proliferación y del crecimiento, las células desarrollan características distintas de carácter bioquímico, morfológico e inmunológico, probablemente como consecuencia de cambios mutágenos. Esta heterogeneidad celular se traducirá, entre otras consecuencias, en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos citotóxicos, desde una sensibilidad elevada hasta una resistencia total.

Además de esta heterogeneidad bioquímica, la población de células de un tumor presenta diferencias relativas a la fase del ciclo celular en que se encuentran. Así, mientras unas están en fases de elevado crecimiento o proliferación, otras pueden encontrarse en fase de reposo. Precisamente, gran parte de las neoplasias se diagnostican cuando ya han llegado a una etapa de crecimiento desacelerado; esta desaceleración se debe a que presentan problemas de vascularización, competencia entre células para conseguir los elementos nutritivos, problemas de espacio, etc. Estos tumores (en general, tumores sólidos) contienen una fracción muy elevada de células que ya no se dividen o que lo hacen muy lentamente. Puesto que muchos de los fármacos antineoplásicos son más eficaces contra las células en división rápida, esto quiere decir que, en principio, gran parte de la población celular de un tumor puede ser resistente al agente antineoplásico. En estas circunstancias, una reducción inicial del número de células —por métodos quirúrgicos, radioterapia y acción de fármacos que actúen con independencia de la fase del ciclo celular— puede modificar el equilibrio intratumoral y estimular a las células que se dividían lentamente para que lo hagan con más rapidez, convirtiéndose en células más sensibles a los fármacos que actúan en las fases de crecimiento rápido.

Asimismo, cuando un tumor se encuentra sometido a la presión selectiva de un tratamiento farmacológico, las células sensibles son destruidas, pero la subpoblación de mutantes que se han hecho resistentes sobrevive y prolifera; es decir, con el tiempo, la destrucción celular provocada por un fármaco tiende a disminuir a medida que se van seleccionando las variantes resistentes.

De todo lo expuesto se desprende que el tratamiento farmacológico de un tumor rara vez va a responder a un único agente, si se quiere que su acción permanezca un tiempo prolongado. Por el contrario, será precisa la acción conjunta de varios fármacos; en ocasiones, esta conjunción cooperativa podrá hacerse al mismo tiempo, pero a menudo se hará de manera sucesiva o en fases, atendiendo a las modificaciones bioquímicas y cinéticas que sufran las células tumorales. La necesidad, pues, de un tratamiento plurifarmacológico es un principio sólidamente incorporado a la terapéutica antineoplásica, merced a sus resultados. Su eficacia será tanto mayor cuanto mejor cumpla los siguientes requisitos: *a)* los fármacos

han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral; *b)* han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas; *c)* han de poseer toxicidad orgánica diferente, o al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta, y *d)* basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.

Finalmente, para que un fármaco antineoplásico actúe es condición indispensable que pueda acceder en concentración suficiente a todas las células sensibles a él. Si bien es cierto que los fármacos pueden llegar mejor que otros métodos terapéuticos en determinadas situaciones (grupos de células no visibles por su tamaño, metástasis múltiples e infiltrados en lugares poco accesibles al bisturí o las radiaciones), en otras pueden no hacerlo: porque sus características farmacocinéticas se lo impiden, porque las células han desarrollado una resistencia consistente en dificultar el paso a través de la membrana celular o porque la concentración eficaz sería tal que implicaría una grave toxicidad.

2. Cinética y población celular

Las características proliferativas de las células tumorales desempeñan un papel importante para determinar si su exposición a los fármacos antineoplásicos será eficaz. Los propios fármacos, a su vez, modifican temporalmente la conducta proliferativa de las células normales y malignas, lo que influye sobre los resultados de la terapéutica ulterior. Por consiguiente, si se quiere aplicar un tratamiento racional, es preciso conocer los elementos de la cinética celular y de la población celular en conjunto, así como los mecanismos por los que los fármacos inciden sobre dicha cinética.

De acuerdo con la experiencia clínica, se puede decir que la velocidad de crecimiento de un tumor humano es el determinante principal de su respuesta terapéutica y de su curabilidad. Cuanto más rápidamente crezcan los tumores, mayor será la probabilidad de que la respuesta al tratamiento sea completa y perdure mucho tiempo. En cambio, en los tumores de crecimiento lento, las frecuencias de respuesta completa son bajas y, cuando ocurren, duran poco: el enfermo morirá a causa de ese tumor aun cuando su respuesta inicial fuera buena.

2.1. Ciclo celular

Sólo las células en período proliferativo añaden masa al tumor. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y división que incluye las siguientes fases:

Fase G_1: la célula recién originada por la división precedente entra en un período de reposo posmitótico o de presíntesis. Durante él se sintetizan algunas enzimas, sobre todo las implicadas en la síntesis de ADN, pero no hay síntesis de ADN.

Fase S: comprende la fase de síntesis de ADN, mediante la cual se reduplica en los diversos cromosomas.

Fase G_2: período postsíntesis de ADN durante el cual la célula sintetiza ARN y proteínas propias de todas las organelas subcelulares, en preparación para la división mitótica.

Fase M: se lleva a cabo la mitosis.

Una vez terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos: *a)* entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente: fase G_0; *b)* entrar en el período de reposo relativo posmitótico, antes señalado como fase G_1, y *c)* perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación; en un tejido normal, este proceso de diferenciación es esencial porque se acompaña de una función de especialización; el final de la célula diferenciada es la muerte, una vez cumplido su ciclo vital.

Las células en fase G_0 son particularmente importantes desde un punto de vista negativo en la terapéutica farmacológica: contribuyen a la masa tumoral, a veces en grandes proporciones; son rebeldes a la acción de los fármacos actuales, que operan mejor sobre células en actividad reproductiva; no están diferenciadas y con frecuencia perduran en tanto las condiciones nutritivas lo permitan; en determinadas circunstancias pueden «despertar» y pasar a la fase G_1, contribuyendo a la actividad proliferativa.

A la vista de las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, se ha elaborado una sencilla clasificación (tabla 61-1):

a) Fármacos *específicos del ciclo celular,* así denominados porque actúan en fases específicas, como la fase de síntesis de ADN (caso de muchos fármacos antimetabolitos) o la fase de mitosis. En general, no serán eficaces frente a células que se encuentren en fase G_0.

b) Fármacos *no específicos del ciclo celular,* porque no actúan en una fase concreta sino que pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase (fármacos alquilantes, antibióticos, etc.).

Pero las posibilidades de acción no terminan ahí, porque la moderna biología tumoral ha permitido encontrar nuevos métodos de acción: *a)* fármacos *inductores de la diferenciación,* ya que al inducir a las células por dicha vía les resta capacidad reproductora y potencial neoplásico; *b)* sustancias *radiosensibilizantes; c)* agentes *modificadores de la respuesta biológica,* que pueden incrementar la respuesta inmunitaria, facilitar la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos, etc. (v. cap. 23 y 62, VI), y *d)* sustancias que provocan condiciones de *hipoxia* en las células clonales.

Tabla 61-1. Clasificación de los citostáticos en función de su actividad en el ciclo celular

	Actúan en fases específicas del ciclo	Actúan a lo largo del ciclo
Fase G_1	Diglicoaldehído Corticoides	*Alquilantes* Mecloretamina Ciclofosfamida
Fase S	Metotrexato Citarabina 5-Fluorouracilo 6-Mercaptopurina Hidroxiurea Procarbazina	Clorambucilo Busulfano Nitrosoureas Cisplatino
Fase G_2	Bleomicina Epipodofilotoxinas	*Antibióticos* Doxorrubicina Daunorrubicina
Fase M	Vincristina Vinblastina Vindesina	Rubidazona Dactinomicina Mitomicina C etc.
Fase G_0	*Alquilantes* Busulfano Mecloretamina	

2.2. *Concepto de logaritmo de eliminación* (log kill)

El objetivo del tratamiento del cáncer es reducir a cero la población de células tumorales. A partir de modelos experimentales, Skipper estableció el siguiente principio: una concentración determinada de fármaco aplicada durante un período de tiempo determinado eliminará una fracción constante de la población celular, con independencia del número absoluto de células. Si la fracción celular destruida es 0,99, la fracción de población superviviente será de 0,01 y su logaritmo es –2. Aplicando la fórmula:

log de eliminación = – log (fracción celular superviviente)

en este caso, el log de eliminación será 2, es decir, cuanto mayor sea este valor, menor será la fracción superviviente y mayor será la destruida. Si el número de células de un tumor fuese pequeño, bastaría una sola dosis de fármaco para eliminarlo prácticamente. Pero téngase en cuenta que tumores de sólo 1 g, difícilmente detectables, poseen ya 10^9 células; para eliminarlo haría falta una dosis con un log de eliminación superior a 9, eficacia muy improbable de conseguir. En consecuencia, lo que se hace es administrar ciclos de terapéutica intensiva repetidos con tanta frecuencia como la toxicidad y las condiciones del paciente lo permitan; de este modo irá disminuyendo el número de células supervivientes hasta llegar a cero mediante el efecto multiplicador de la actividad mortal sucesiva. Así, por ejemplo, si el log de eliminación de una dosis es 2 (una cifra razonable dada la toxicidad de estos fármacos), tres administraciones sucesivas conseguirán lo mismo que una sola dosis con un log de eliminación de 6 (potencia difícil de alcanzar). Naturalmente, el log de eliminación varía no sólo en función del fármaco sino del tipo de tumor contra el que actúa.

Estos conceptos han resultado válidos en la práctica a pesar de que fueron elaborados en tumores experimentales de células homogéneas, en las que se suponía un crecimiento constante y exponencial. En la práctica, no es así porque, como ya se ha indicado, la población de células es heterogénea tanto en cuanto a su sensibilidad a fármacos como en cuanto a la fase de ciclo celular en que se encuentran, de manera que no es igual el log de eliminación con células en división que con células en reposo. Frente a lo segundo, la respuesta consiste en la aplicación de una combinación de fármacos. Frente a lo primero se hace necesario considerar la relación existente entre la velocidad de crecimiento del tumor, el log de eliminación y la probabilidad de curación o de recaída, como se señala en la figura 61-1.

2.3. *Efectos farmacológicos no letales*

La acción de un fármaco sobre la población celular tumoral, aparte su acción letal, puede determinar un enlentecimiento en el avance de las células a lo largo de su ciclo o, incluso, un *bloqueo* en una fase determinada; si la fase en que se bloquea es común a un gran número de células, se produce una *sincronización* de las células tumorales. Las consecuencias pueden ser ambiguas. El bloqueo parcial o completo implica un enlentecimiento provisional del ciclo celular, lo cual significa en ocasiones mayor probabilidad de que un fármaco que actúe en una fase determinada pueda afectar a un mayor número de células; sin embargo, también puede significar mayor resistencia frente a otros tipos de fármacos, porque las células llegan más lentamente a la fase crítica.

Asimismo, la reducción de masa tumoral conseguida inicialmente con un tratamiento, sea del tipo que sea, puede significar el *reclutamiento* de células en reposo, que pasen de la fase G_0 a la fase G_1, con un incremento en la capacidad proliferativa. Si no se tiene en cuenta este fenómeno, el tumor es reactivado y entra en período de crecimiento rápido; pero, si se tiene en cuenta, es el momento de aplicar fármacos que actúen sobre células en crecimiento rápido y así conseguir que tumores en fase de crecimiento lento incrementen su sensibilidad a la terapéutica farmacológica.

3. Clasificación y mecanismos generales de la acción antineoplásica y citotóxica

Resulta útil clasificarlos en función de su origen y de su principal mecanismo de acción.

3.1. *Fármacos antimetabolitos*

Actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ARN. La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que normal-

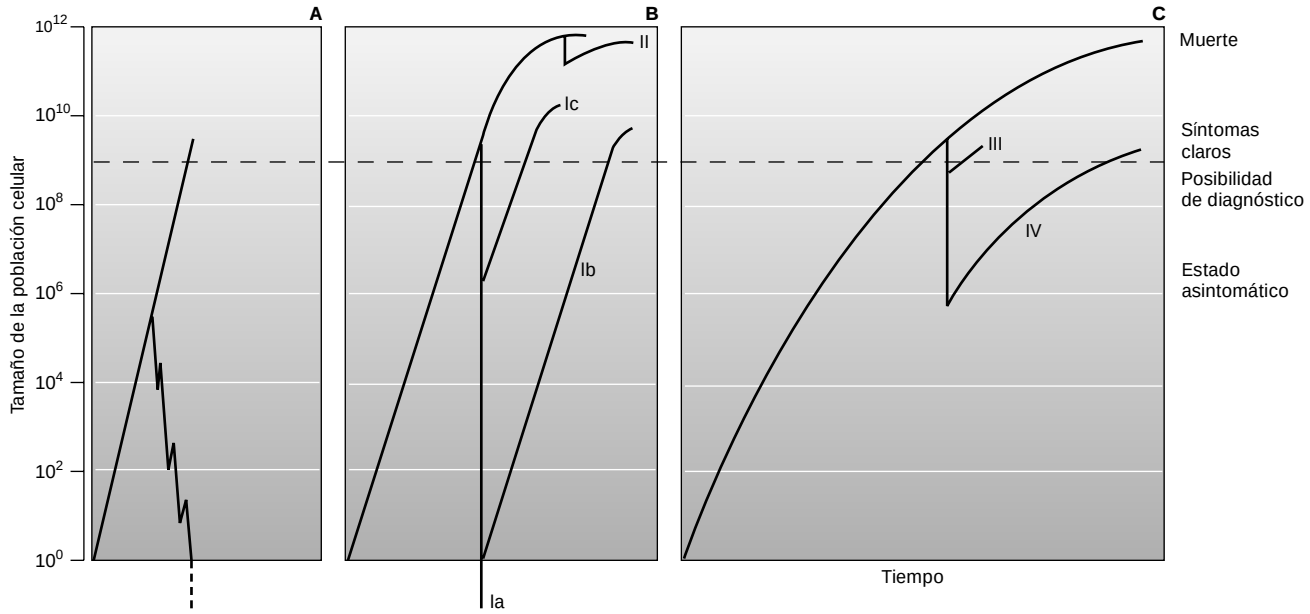


Fig. 61-1. Representación esquemática de las interrelaciones entre la velocidad de crecimiento tumoral, el log de eliminación y la curación o recidiva. A) El crecimiento es exponencial simple; el log de eliminación es independiente del tamaño de la población celular y de su velocidad de crecimiento; los cursos repetidos de tratamiento provocan la reducción progresiva del tamaño del tumor hasta que se obtiene la curación. B) Tumor de crecimiento rápido que, en sus últimas fases, se retrasa. El log de eliminación depende de la velocidad de crecimiento de la población. Log de eliminación grandes en las etapas tempranas de la enfermedad pueden producir curación completa (Ia) o casi completa (Ib); log de eliminación de tipo intermedio producen recidiva temprana (Ic); velocidades bajas de crecimiento en fases avanzadas se asocia a log de eliminación pequeños (II). C) Tumor humano de crecimiento lento, con retraso de crecimiento en fases subclínicas. Log de eliminación pequeños en las fases clínicas de crecimiento se acompañan de recidivas tempranas (III). Aunque haya un período de supervivencia libre de síntomas, no significa que el log de eliminación sea grande (compárense IV y Ib). (De Chabner, con autorización.)

mente intervienen en los procesos de crecimiento y división, razón por la que se pueden incorporar a las moléculas de ADN y ARN, y desde allí transmitir falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia, en general, es máxima cuando la proliferación celular es rápida.

3.2. Productos naturales

a) Inhibidores de la mitosis. Ejercen su acción citotóxica porque, tras unirse a la tubulina, inhiben la mitosis. La acción en los microtúbulos varía: pueden inhibir su formación (alcaloides de la *Vinca*) o, por el contrario, incrementarla y estabilizarla haciéndola poco funcional (taxanos). Son activos en una determinada fase del ciclo celular, provocando su cese en metafase.

b) Inhibidores de topoisomerasas. El alcaloide de planta camptotecina y sus análogos topotecán e irinotecán, inhiben la topoisomerasa I. La II es inhibida por los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) y por antibióticos antraciclínicos (daunorrubicina y doxorrubicina).

c) Antibióticos. Son de origen y estructura muy diversos y su mecanismo de acción también puede ser muy diferente: intercalarse entre cadenas de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos del ciclo celular.

d) Enzimas. La L-asparraginasa rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo.

3.3. Agentes alquilantes y formadores de enlaces en el ADN

Los agentes alquilantes muestran gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos. Así, producen enlaces entre cadenas de ADN y otras transformaciones, impidiendo su replicación y transcripción de ARN. Su acción tiene lugar en cualquier fase del ciclo y su toxicidad puede ser diferida en forma de trastornos gonadales y carcinogénesis.

3.4. Otros compuestos

Diversas hormonas (hipotalámicas, glucocorticoides, andrógenos, estrógenos y gestágenos) y sus correspondientes antagonistas son muy eficaces en tumores hormonodependientes. Existen, además, otras sustancias de diverso tipo que actúan por mecanismos muy variados.

3.5. Mecanismos generales

La acción de los actuales fármacos antineoplásicos se dirige en su totalidad a frenar la proliferación y/o el crecimiento celular. Para ello actúan sobre la maquinaria reproductora, sea sobre el ADN, el ARN o la división mitótica; sólo excepcionalmente, el objetivo primordial es inhibir la síntesis de proteínas. No siempre, sin embargo, la acción es única ni por un mecanismo único, sino que puede expresarse a varios niveles, en razón de la concentración a la que el fármaco se encuentra, o puede actuar por varios mecanismos.

En cualquier caso, la especificidad por las células tumorales es escasa y ello ocasiona la abundante, frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos, dando así origen a una toxicidad que casi siempre limita las posibilidades de administrar la dosis total que teóricamente sería conveniente. Como es lógico, las células normales más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: las células blásticas de la médula ósea, las células gonadales (tabla 61-2) y las de los diversos epitelios (mucosa, piel y órganos dérmicos, como el folículo piloso y las uñas). Junto a ello existe una toxicidad que implica a determinados órganos con cierta especificidad; los más frecuentemente afectados son el pulmón, el hígado, el riñón y las estructuras nerviosas (tabla 61-3).

La modificación estructural del genoma, provocada por los propios fármacos, puede originar otras formas de toxicidad cada vez más preocupantes: la mutagenicidad y la carcinogenicidad. A medida que la expectativa de vida aumenta al mejorar la sistemática de la administración, se incrementa la probabilidad de que ciertos antineoplásicos provoquen mutaciones génicas, algunas de las cuales significan una pérdida del control de crecimiento y diferenciación de células hasta entonces normales, originando así un nuevo tipo de tumor (tabla 61-2).

Finalmente, muchos de los fármacos antineoplásicos alteran los mecanismos de división y procesamiento de las células implicadas en la inmunidad celular, de ahí que con frecuencia surja un estado de depresión inmunitaria en el que se facilita la aparición de infecciones por virus, hongos y bacterias.

Tabla 61-2. Fármacos antineoplásicos con toxicidad gonadal y carcinógena

A.	RIESGO DE TOXICIDAD GONADAL
	Con certeza
	Busulfano
	Ciclofosfamida
	Clorambucilo
	Mostaza nitrogenada
	Mostaza-L-fenilalanina
	Procarbazina
	Probable
	Citarabina
	Doxorrubicina
	Vinblastina
	Improbable
	5-Fluorouracilo
	6-Mercaptopurina
	Metotrexato
	Vincristina
	Pendiente de valoración
	Bleomicina
	Cisplatino
	Nitrosoureas
B.	RIESGO DE CARCINOGÉNESIS
	Alto
	Azatioprina
	Ciclofosfamida
	Clorambucilo
	Melfalán
	Nitrosoureas
	Procarbazina
	Tiotepa
	Bajo
	Citarabina
	5-Fluorouracilo
	Metotrexato
	Desconocido
	Bleomicina
	Cisplatino
	Dactinomicina
	Doxorrubicina
	Vinblastina
	Vincristina

4. Desarrollo de resistencias

Uno de los principales obstáculos para curar la enfermedad cancerosa es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de las células neoplásicas. Como ya se ha explicado, un tumor posee células de diversas características. Es posible que desde el principio del tumor, todas o una fracción de las células sean intrínsecamente resistentes al fármaco; es la resistencia *de novo*. Puede ocurrir, en tal caso, que el factor genético responsable de la resistencia sea transferido de las resistentes a las sensibles a lo largo de la vida del tumor. Pero también es posible que las células inicialmente sensibles, puestas en contacto con el fármaco, desarrollen procesos de adaptación utilizando mecanismos de diversa naturaleza. La adquisición de resistencia no se desarrolla en las células normales, sino sólo en las cancerosas; es una propiedad que acompaña a la existencia de un genoma mutable e inestable como es el de las células que se han transformado en cancerosas.

Los principales mecanismos son los siguientes: *a)* modificación en las características de la proteína diana so-

Tabla 61-3. Presentación de la toxicidad por antineoplásicos

	Común a muchos fármacos	Se aprecia preferentemente con uno o dos fármacos
1. *Inmediata* (comienzo en horas-días)	Náuseas y vómitos Necrosis tisular local Flebitis Hiperuricemia Insuficiencia renal Anafilaxia Erupción cutánea	Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida e ifosfamida) Hipocalcemia (mitramicina) Rubefacción facial (mitramicina) Reacción de recuerdo radioterápico (dactinomicina) Fiebre/escalofríos (bleomicina e interferón)
2. *Temprana* (comienzo en días-semanas)	Leucopenia Trombocitopenia Alopecia Estomatitis Diarrea Megaloblastosis	Íleo paralítico (vincristina) Hipercalcemia (estrógenos) Psicosis (corticoides) Coagulación intravascular (asparraginasa) Retención líquida (estrógenos y corticoides) Síndrome griposo (dacarbazina) Infiltrados pulmonares (metotrexato y bleomicina) Ataxia cerebelosa (5-fluorouracilo) Ototoxicidad (cisplatino)
3. *Diferida* (comienzo en semanas-meses)	Anemia Aspermia Lesión hepatocelular Hiperpigmentación Fibrosis pulmonar	Neuropatía periférica (vincristina) Necrosis cardíaca (adriamicina y ciclofosfamida) Estreñimiento (vincristina) Síndrome de Cushing (corticoides) Masculinización (andrógenos) Feminización (estrógenos) Ictericia colestásica (mercaptopurina) Síndrome addisoniano (aminoglutetimida y busulfano)
4. *Tardía* (comienzo en meses-años)	Esterilidad Hipogonadismo Carcinogénesis Leucemia aguda Linfomas Tumores sólidos Otras malignizaciones secundarias	Fibrosis hepática (metotrexato) Encefalopatía (metotrexato y radiación del SNC) Carcinoma de vejiga (ciclofosfamida) Osteoporosis (corticoides)

bre la que tiene que actuar el fármaco (p. ej., una enzima); *b)* aumento del proceso de inactivación farmacológica (p. ej., inducción de enzimas metabólicas); *c)* disminución de los mecanismos de penetración del fármaco en la célula; *d)* incremento en la actividad de los mecanismos de salida o expulsión del fármaco; *e)* aumento de la velocidad de reparación del ADN alterado, y *f)* alteración del procesamiento.

Se está prestando especial atención a *formas de adquisición múltiple de resistencia,* es decir, a varios fármacos anticancerosos simultáneamente, como fuente de resistencia cruzada que complica la terapéutica antineoplásica.

a) Resistencia múltiple a varios fármacos. La glucoproteína de multitransporte de fármacos (glucoproteína P, PGP y P170), producto del gen *MDR-1,* es capaz de extraer un variado número de fármacos de estructura distinta utilizando energía derivada de la hidrólisis del ATP (v. cap. 3, I, C, 4). Las células en que este gen sufre una mutación, por la cual se amplifica su actividad, desarrollarán resistencia simultánea a cuantos fármacos sean expulsados por ese transportador, lo cual significa que si el gen es activado por la existencia de un fármaco concreto, aparecerá una resistencia cruzada y múltiple. La expresión de este gen puede estar incrementada por oncogenes del tipo *ras* o el mutante *p53*. Esto puede ocurrir con los antineoplásicos alcaloides de la *Vinca,* dactinomicina, antraciclinas y epipodofilotoxinas; no ocurre con los agentes alquilantes, las bleomicinas o los antimetabolitos.

A su vez, existen fármacos de naturaleza y acción también muy diferente, que comparten la propiedad de bloquear la P170, por lo que pueden tener el valor clínico de reducir la expresión de esta resistencia; entre ellos se encuentran el verapamilo, la ciclosporina y las fenotiazinas.

b) Resistencia múltiple atípica (topoisomerasas). Además de la recién descrita, se ha identificado otra forma de resistencia múltiple a fármacos que inhiben la topoisomerasa II (v. más adelante); se debe a la existencia de un gen que expresa la proteína asociada a resistencia múltiple de fármacos (MRP), también relacionada con las proteínas exportadoras de la superfamilia ABC aunque distinta de la P170. Y puede ocurrir, además, resistencia múltiple por mutaciones que alteren el acceso de los fármacos a la topoisomerasa II, o que modifiquen su actividad.

c) Glutatión (GSH) y glutatión-S-transferasa (GST). El GSH es un tiol que interviene en múltiples procesos de detoxicación de toxinas bajo la regulación de la GST. En algunos cánceres se han encontrado

células que poseen aumento de la actividad GST, por encima del nivel de las células normales, y puesto que este proceso de inactivación puede afectar varios fármacos, el mecanismo representará la aparición de una resistencia también múltiple.

5. Aplicación de fármacos complementarios

A la vista de lo explicado en el epígrafe anterior, se comprende la necesidad de atender la salud del enfermo canceroso mediante aplicación de medidas terapéuticas complementarias, muchas de las cuales tienen que ser de naturaleza farmacológica.

La *mielodepresión* puede ser prevenida o paliada con los modernos factores de crecimiento hemopoyético (v. cap. 58), transfusiones y trasplantes de médula ósea. Es preciso conocer muy bien las modalidades de intervención *antibiótica,* en función de los microorganismos que con mayor frecuencia parasitan. La terapéutica *antiemética* (v. cap. 44) adquiere extraordinaria importancia dado el protagonismo que los episodios de náuseas y vómitos alcanzan como toxicidad inmediata de gran número de fármacos antineoplásicos, máxime cuando hay que repetir la medicación en tandas sucesivas. Estos episodios llegan, incluso, a condicionar al paciente de manera que comienza a sufrir sus efectos aun antes de volver a recibir la medicación. Por ello es necesario aplicar adecuadamente y elegir el fármaco apropiado en cuanto a dosis, ritmo y vía; en este sentido, la introducción de los modernos antagonistas 5-HT_3 (ondansetrón, granisetrón, etc.; v. cap. 44) representó un avance muy destacado.

Por último, la terapéutica *antiálgica* alcanza en el canceroso su máxima expresión por la intensidad y la duración del dolor. Son ya muchos los fármacos utilizables, las modalidades de administración y las posibilidades de combinación (v. caps. 22 y 25). Existen diversas estrategias según el origen, la localización, la intensidad del dolor y según la fase o estadio del proceso canceroso, en las que se contempla un escalonamiento progresivo de la administración de fármacos (analgésicos antiinflamatorios, opioides menores y mayores, antidepresivos, anestésicos locales en aplicación regional y neurolíticos) y la aplicación de otras técnicas físicas, quirúrgicas y psicológicas. Por esta razón, las clínicas o servicios oncológicos deben estar coordinados con las clínicas del dolor.

II. FÁRMACOS ANTIMETABOLITOS

A. ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

1. Características químicas

De los varios compuestos obtenidos, el más estudiado y utilizado es la **ametopterina** o **metotrexato,** que es el derivado N^{10}-metilado del primer compuesto que se obtuvo, la aminopterina. Tanto el metotrexato como la aminopterina y los nuevos derivados (II, 7) tienen gran semejanza estructural con el ácido dihidrofólico (fig. 61-2).

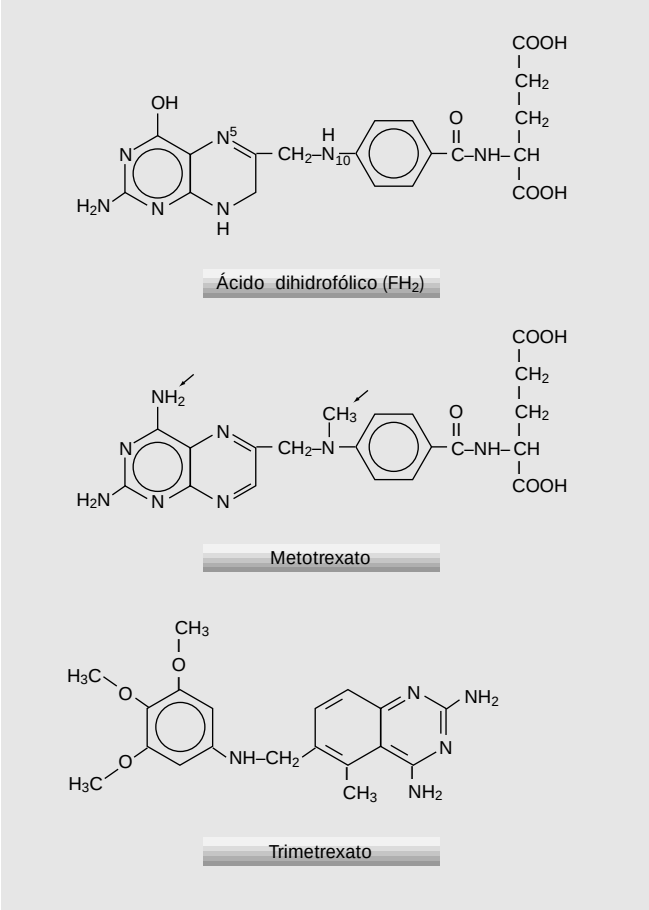


Fig. 61-2. Estructura del metotrexato y del ácido fólico.

2. Mecanismo de acción

El elemento estructural crítico es la existencia de un grupo amino que sustituye al grupo hidroxilo en posición 4 del anillo de pteridina; con ello, la molécula de folato se transforma de sustrato para la dihidrofólico-reductasa en inhibidor, produciendo una potente inhibición de la enzima encargada de reducir el ácido dihidrofólico (FH_2) en tetrahidrofólico (FH_4). Puesto que los compuestos de ácido fólico que funcionan como coenzimas lo hacen en su forma más reducida, como FH_4, la inhibición de la reducción de la dihidrofólico-reductasa constituye un mecanismo crítico que reduce la disponibilidad de estas coenzimas. En la síntesis de ácido desoxitimidílico (d-TMP) (fig. 61-3) a partir del d-UMP se produce la transferencia de un monocarbono mediante la acción de la timidilato-sintetasa y la coenzima $N^{5\text{-}10}$-metilén-FH_4; en la propia reacción, el FH_4 es oxidado a FH_2, el cual tiene que volver a ser reducido a FH_4 mediante la dihidrofólico-reductasa. Por consiguiente, la inhibición de esta enzima por metotrexato termina por agotar las

reservas de FH_4 y, por lo tanto, inhibir la síntesis de d-TMP que es el elemento indispensable del ADN.

Además, otros tetrahidrofolatos son necesarios para la síntesis de purinas: el N^{5-10}-metenil-FH_4 y el N^{10}-formil-FH_4 intervienen en la incorporación de los carbonos 8 y 2, respectivamente, del anillo púrico del ácido inosínico, precursor de todos los nucleótidos de purinas, tanto del ADN como del ARN (fig. 61-4). El metotrexato, por lo tanto, llega también a inhibir la síntesis de estos elementos.

Sin embargo, la sensibilidad de la síntesis de timidilato a la acción inhibidora del metotrexato (10^{-8} M) es superior a la de la síntesis de purinas (10^{-7} M); concentraciones todavía mayores llegan a bloquear también la síntesis de proteínas. Esta escalada de reacciones en relación con la dosis explica en parte la ampliación del espectro antineoplásico cuando las dosis son altas.

La acción del metotrexato se debe a la intensa fijación del fármaco con la enzima, pero esta fijación es reversible, de manera que se necesita la existencia sobreabundante de moléculas de fármaco a la altura de la enzima para que ésta permanezca inhibida; de lo contrario, la unión se disocia y la enzima recupera su actividad. Esto condicionará el régimen de utilización y administración del fármaco.

Lógicamente, la actividad del metotrexato puede ser vencida o contrarrestada con moléculas nuevas de tetrahidrofolatos, como es el caso de la **leucovorina** (citrovorum, ácido folínico: N^5-formil-FH_4), que entra en el ciclo de los folatos y se transforma en los tetrahidrofolatos activos, con lo cual ya no es necesario que el FH_2 pase a FH_4 (fig. 61-3). Éste es el fundamento del fenómeno de *rescate,* que pretende reducir la toxicidad en células normales provocada por dosis altas de metotrexato; no obstante, tiene un límite, porque la leucovorina puede bloquear también la acción antineoplásica del metotrexato, por lo que es necesario retrasar el comienzo de administración y dar una dosis suficientemente baja para que no interfiera en la acción terapéutica en una primera fase y sea capaz de evitar la toxicidad después (v. II, 5).

El metotrexato penetra en la célula por un sistema de transporte activo que es común al de otros folatos naturales en forma reducida; incluso, se ha señalado que la leucovorina podría inhibir en parte la acción del metotrexato compitiendo con él por el sistema transportador. La afinidad del transportador por el metotrexato es mayor en algunas células tumorales que en células normales, lo que puede contribuir a cierta selectividad de las células neoplásicas por el fármaco y la leucovorina. Además, el proceso de transporte se ve facilitado por la actividad proliferativa de la célula, siendo mayor cuanto más rápida sea la división celular. A concentraciones altas, parece que existe un segundo mecanismo de transporte de baja afinidad y, quizá, difusión pasiva que puede explicar el hecho de que algunas células con escaso transporte activo sean sensibles a dosis altas. Dentro de las células, tanto normales como tumorales, una pequeña fracción del metotrexato sufre la adición de uno a cuatro grupos glutamilo, como ocurre con los cofactores naturales; el producto poliglutámico aumenta su afinidad por la dihidrofólico-reductasa y pierde capacidad de abandonar la célula, prolongando sus efectos terapéuticos y tóxicos.

3. Características farmacocinéticas

A dosis inferiores a 30 mg/m^2, el metotrexato se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal por medio de un mecanismo de transporte, pero a dosis superiores a 80 mg/m^2, la absorción es incompleta debido a fenómenos de saturación de transporte, alcanzándose niveles plasmáticos 10 veces menores que por vía IV, y aumentando la excreción fecal desde el 5 al 30 %; de ahí que para las dosis altas se prefiera la vía IV. El fármaco además puede ser inactivado parcialmente en el intestino y en el hígado, contribuyendo así a que la biodisponibilidad sea baja.

Se distribuye por todo el organismo y penetra en las colecciones líquidas (líquido pleural y ascítico y LCR) con dificultad y lentitud, alcanzando concentraciones 30 veces inferiores a las del plasma, pero que pueden acumu-

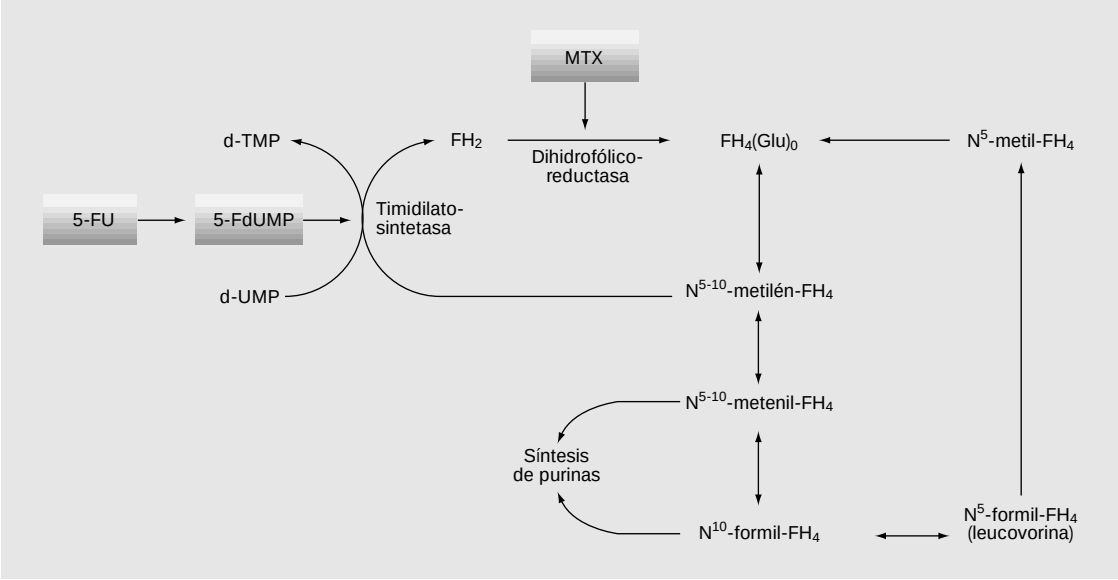


Fig. 61-3. Acción inhibidora del metotrexato (MTX) y del 5-fluorouracilo (5-FU) sobre la síntesis de timidilato. Ciclo de los folatos y participación de la leucovorina.

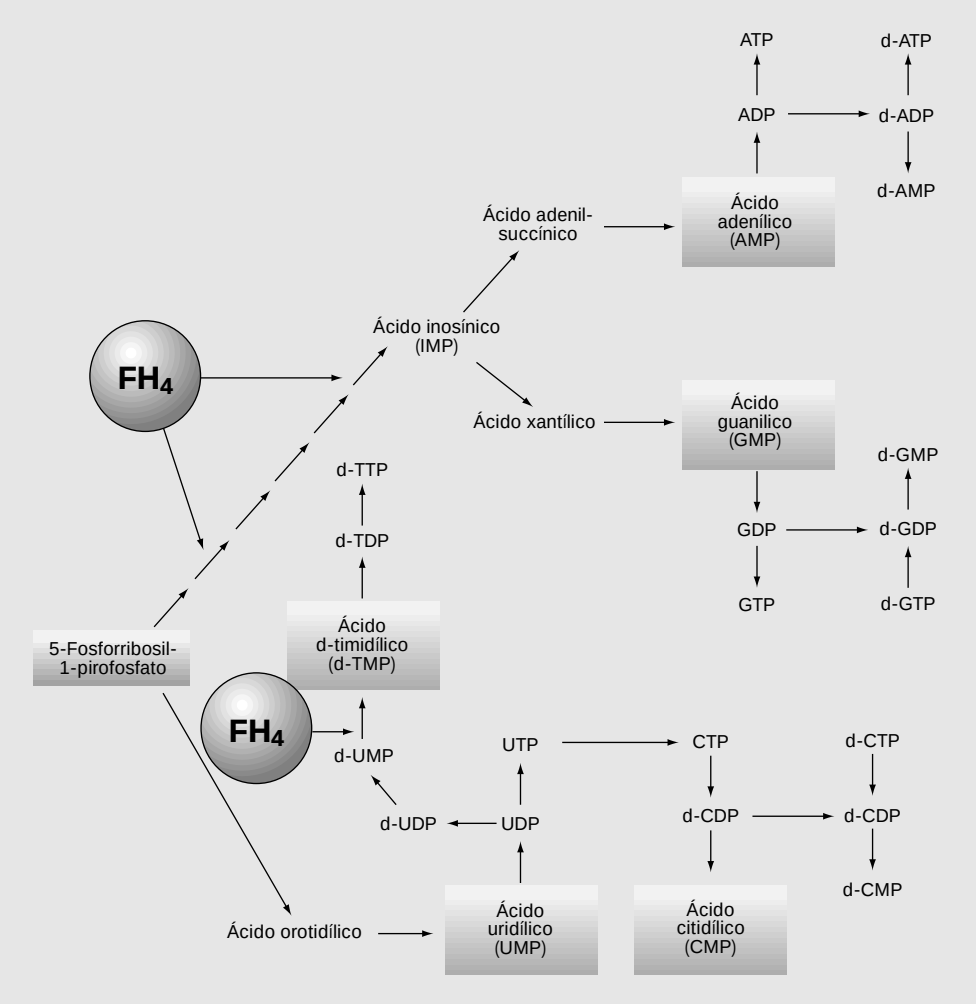


Fig. 61-4. Síntesis de los ribonucleótidos y los desoxirribonucleótidos.

larse y tardar más en salir, manteniendo concentraciones que pueden llegar a superar las plasmáticas. Esta retención, en lo que podría considerarse tercer compartimiento, junto con su acumulación intracelular en forma de poliglutamatos, es la causa de que la semivida terminal del fármaco se prolongue extraordinariamente.

Tras la fase inicial de distribución, que dura unos 45 min, aparecen otras dos fases: una temprana, que tiene una semivida de 2-3 horas, si bien se prolonga cuando hay insuficiencia renal, y otra tardía, de 10 horas o más, que aumenta también cuando hay insuficiencia renal o retención de líquido en forma de ascitis y que se ha relacionado con la toxicidad hematológica y gastrointestinal. Con las dosis convencionales de 25-100 mg/m^2 se alcanzan concentraciones plasmáticas de 1-10 · 10^{-6} M, mientras que con infusión rápida de 1,5 g/m^2 o más se alcanzan niveles máximos de 1-10 · 10^{-4} M.

El fármaco se elimina sin modificar en el 90 % por la orina, tanto por filtración como por secreción activa; la insuficiencia renal prolonga la semivida y es un claro factor de toxicidad.

A medida que aumentan las dosis y el nivel, disminuye la velocidad de excreción renal; esto explica que no haya una linealidad absoluta entre dosis y nivel plasmático. Con las dosis altas se alcanzan concentraciones en orina superiores a 10^{-3} M que, a pH inferior a 7, superan su índice de solubilidad y pueden precipitar en el riñón, por lo que se recomiendan la hidratación (3 l/m^2/día) y la alcalinización de la orina. Aunque el metotrexato es ávidamente captado por el hígado y eliminado en parte por la bilis, es reabsorbido de nuevo de forma que la eliminación por heces es muy pequeña. Los metabolitos son el 7-hidroximetotrexato, metabolito activo menos soluble aún que el metotrexato, y el ácido 2,4-diamino-N^{10}-metilpteroico; su existencia en plasma y orina alcanza mayor importancia cuando se emplea un régimen de dosis altas, ya que puede contribuir a los efectos terapéuticos y tóxicos.

El salicilato y el sulfisoxazol desplazan al metotrexato de su unión a proteínas, y el salicilato y la probenecida reducen su excreción renal, con mayor riesgo de toxicidad.

4. Reacciones adversas

La citotoxicidad del metotrexato depende de dos factores: la concentración de fármaco alcanzada y el tiempo de exposición; para una misma dosis, la lesión celular es proporcional al tiempo de exposición. Los efectos citotóxicos aumentan con la concentración: a 10^{-8} M se inhiben

la timidilato-sintetasa y la síntesis de ADN; a concentraciones mayores se inhibe la síntesis de bases púricas.

Como antes se ha indicado, para mantener la acción inhibidora sobre la timidilato-sintetasa es preciso mantener moléculas de metotrexato libres; pero si esto aumenta la eficacia antineoplásica, también aumenta la actividad tóxica.

Los principales efectos tóxicos son la mielosupresión, la mucositis gastrointestinal y la hepatitis. Otros efectos tóxicos dependen de la forma de administración: cirrosis, neumonitis intersticial, osteoporosis, alopecia e inmunodepresión se han relacionado con la administración crónica de dosis bajas, mientras que alteraciones renales, vómitos y dermatitis descamativa se han observado con altas dosis. La mucositis aparece 3-7 días después de la administración y precede a la mielosupresión, siendo ambas reversibles. La mielodepresión, expresada con mayor frecuencia como leucopenia, pero también como anemia y trombocitopenia, es más común cuando se administra una nueva dosis de metotrexato antes que haya desaparecido el efecto de la dosis anterior (unas 3 semanas). El tratamiento crónico (p. ej., en psoriasis o como terapéutica de mantenimiento en la terapia de leucemias) produce una alta incidencia de fibrosis portal y cirrosis que puede llegar al 25 % tras 5 años de tratamiento.

La aparición de efectos tóxicos depende de la concentración extracelular que se alcance y del tiempo de exposición, existiendo una concentración y un tiempo de exposición umbrales que varían para cada órgano diana. La toxicidad aparece cuando se rebasan simultáneamente ambos umbrales, siendo tanto más grave cuanto mayor es el tiempo de exposición por encima de la concentración umbral. Para la médula ósea y el epitelio gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas y el tiempo de exposición umbrales son de $2 \cdot 10^{-8}$ M y de unas 42 horas, respectivamente; para el riñón se requieren 10^{-4} M durante unas pocas horas; para la piel y el cerebro también son necesarias concentraciones relativamente altas (10^{-5} M), mientras que para el pulmón y el hígado bastan concentraciones más bajas (de 10^{-8} a 10^{-7} M). La toxicidad aumenta cuando disminuye el aclaramiento renal, ya que dosis relativamente pequeñas pueden originar y mantener niveles citotóxicos durante 3-5 días.

Cuando se administra por vía sistémica, es difícil que el metotrexato alcance concentraciones altas en el LCR y, por lo tanto, que determine alteraciones neurológicas. No obstante, se ha descrito un cuadro de leucoencefalopatía necrosante con afección neurológica grave en casos que recibieron simultáneamente irradiación cerebral. Más frecuentes son las alteraciones neurológicas relacionadas con la administración intratecal: cefalea, fiebre y meningismo cuando la concentración que se alcanza en el LCR es alta y un cuadro más grave de disfunción motora, con paraplejía, alteraciones cerebelosas, parestesias de los pares craneales y convulsiones cuando las altas concentraciones se mantienen de forma persistente. Estos efectos no se evitan con leucovorina.

El metotrexato intratecal pasa a la circulación general y puede dar niveles suficientemente altos y mantenidos para originar efectos tóxicos sistémicos que pueden evitarse con leucovorina.

5. Aplicaciones terapéuticas y métodos de utilización

El metotrexato se puede dar a dosis bajas convencionales en la psoriasis, la artritis reumatoidea (v. capítulo 22), el coriocarcinoma, la leucemia linfocítica aguda y el carcinoma de mama; las dosis varían: inyecciones IV o IM semanales de 25-50 mg/m^2; administración oral de 10 mg/m^2, 2 veces a la semana; inyecciones parenterales intermitentes de 50-100 mg/m^2. Por vía intratecal se emplea para prevenir la infiltración meníngea de leucosis y linfomas a una dosis total máxima de 12 mg para personas mayores de 3 años, pero pueden alcanzar concentraciones eficaces en el LCR con administración sistémica a dosis elevadas de 15-30 g/m^2.

Las dosis altas, seguidas de rescate con leucovorina, se emplean en el linfoma maligno, el sarcoma osteogénico, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y el carcinoma de pulmón de células pequeñas; existen dos métodos de administración de dosis altas: infusiones rápidas de dosis muy altas (9 g/m^2) en 4-6 horas o infusión lenta en 20-42 horas. La monitorización plasmática es imprescindible cuando se utiliza el régimen de dosis altas, para apreciar la fase tardía de distribución, que es la más importante en cuanto a la toxicidad.

Terapéutica de rescate. Consiste en interrumpir la acción del metotrexato antes que pueda originar efectos tóxicos, especialmente la mielodepresión. Suele utilizarse leucovorina, pero también se han probado otros fármacos, como asparraginasa, timidina, hipoxantina o carboxipeptidasa, que neutralizan los efectos citotóxicos. La terapéutica de rescate permite utilizar dosis altas, que aumentan el espectro, con un moderado riesgo de toxicidad. Los dos principios básicos son: *a)* debe instaurarse siempre que los niveles plasmáticos de metotrexato se mantengan por encima de 10^{-8} M más de 48 horas y *b)* la dosis de leucovorina debe aumentarse en proporción a la concentración de metotrexato que se desea neutralizar.

La terapéutica de rescate no es necesaria cuando se utilizan dosis bajas (15-50 mg/m^2), ya que los niveles plasmáticos descienden por debajo de 10^{-8} M antes de las 48 horas. Con dosis intermedias (50-1.000 mg/m^2) puede ser necesaria, en particular cuando la eliminación es lenta por alteraciones renales, colecciones líquidas, etc., pero bastan dosis bajas de leucovorina de 10-15 mg/m^2 cada 6 horas. Cuando se utilizan dosis altas de metotrexato (1-30 g/m^2), suele acelerarse sistemáticamente la eliminación del fármaco forzando la diuresis con hiperhidratación y alcalinización de la orina, pero aun así hay un alto porcentaje de pacientes que requieren rescate. Las dosis de leucovorina serán de 10-15 mg/m^2 cada 6 horas si el nivel de metotrexato a las 24 horas de la administración es de $1{,}5 \cdot 10^{-6}$ M, de 30 mg/m^2 cada 6 horas si está entre 1,5 y $5 \cdot 10^{-6}$ M y de 60-100 mg/m^2 cada 6 horas si está por encima de $5 \cdot 10^{-6}$ M. La administración de leucovorina deberá continuarse hasta que los niveles de metotrexato desciendan por debajo de $5 \cdot 10^{-8}$ M.

6. Resistencias

La sensibilidad de un tumor a una dosis determinada de metotrexato varía en función de las características farmacocinéticas (que condicionan el nivel plasmático que se alcanza), de la localización del tumor (condicionada

por el nivel tisular que se consigue), del acceso a la célula (que depende de la afinidad y de la actividad de los mecanismos de transporte) y de las características de la célula, ya que las células con baja velocidad de proliferación o en fase S son menos sensibles. Pero, además de estos factores, se han descrito otros mecanismos que pueden originar resistencias naturales o adquiridas a la acción del metotrexato: *a)* disminución de la entrada activa a través de la membrana celular; *b)* disminución de la afinidad de la dihidrofólico-reductasa por el fármaco; *c)* aumento de la cantidad de dihidrofólico-reductasa, por amplificación del gen que controla su síntesis; *d)* disminución en la formación de poliglutamatos, y *e)* disminución de la actividad de la timidilato-sintetasa.

7. Nuevos derivados

El **trimetrexato** (fig. 61-2) es un nuevo derivado del ácido fólico que, al no ser captado por el transportador de folatos, puede actuar en tumores que hayan desarrollado resistencia a través del sistema transportador. Es metabolizado en mayor proporción que el metotrexato, eliminándose por orina en forma activa en sólo el 6-25 %. Su semivida es de 11-16 horas.

Puede producir mielodepresión que puede ser contrarrestada por leucovorina; mucositis, náuseas y vómitos, erupciones y otras reacciones dérmicas, aumento de transaminasas, fiebre y malestar. La toxicidad aumenta cuando hay hipoalbuminemia.

Se utiliza en infecciones por *Pneumocystis carinii* (45 mg/m^2/día) durante 21 días junto con leucovorina; en cáncer de pulmón, de cabeza y cuello y de colon (8-12 mg/m^2/día) durante 5 días, y se repite cada 3-4 semanas. La administración es por infusión IV en 50 ml de dextrosa al 5 % durante 60-90 min.

El **edatrexato** es otro derivado del ácido fólico en fase de investigación, con posible utilización en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, y otros. Se elimina por orina en el 30 %, principalmente por secreción tubular, y su $t_{1/2}$ es de 12 horas. La dosis es de 80 mg/m^2/semana, por vía IV. La toxicidad es similar a la del trimetrexato.

El **tomudex** no es propiamente derivado del ácido fólico sino de uno de sus componentes, el ácido glutámico; se encuentra en fase de ensayo con cierta eficacia en el cáncer colorrectal. Inhibe la timidilato-sintetasa. Su semivida de eliminación fluctúa extraordinariamente, entre 8 y 105 horas. Se administra por vía IV a la dosis de 3,4 mg/m^2/día cada 3 semanas. Produce fuerte leucopenia (en el 60 %) y trombocitopenia (en el 25 %), toxicidad gastrointestinal, erupciones cutáneas, malestar generalizado y aumento pasajero de las transaminasas.

B. ANÁLOGOS DE LAS BASES PIRIMIDÍNICAS

1. Características químicas

1.1. Análogos del uracilo

El más sencillo es el **5-fluorouracilo (5-FU),** que incorpora un átomo de F en posición 5 en lugar del H; de él derivan: su desoxirribonucleósido la **floxuridina (FUdR)** y el **ftorafur** que sustituye a la desoxirribosa con un radical furanilo (fig. 61-5).

La **5-yododesoxiuridina** (IUdR o idoxuridina) incorpora un átomo de I en posición 5; posee propiedades antivíricas (v. cap. 71).

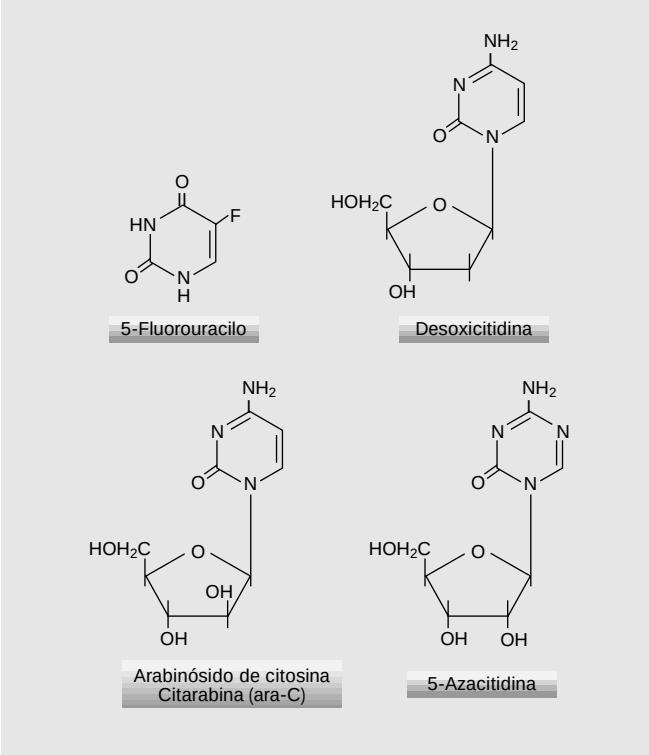


Fig. 61-5. Estructura de fármacos análogos de las pirimidinas.

1.2. Análogos de la citosina

El arabinósido de citosina, **citarabina** o **ara-C,** es nucleósido de citosina en el que el azúcar arabinosa sustituye a la ribosa; por la existencia de un grupo β-OH en posición 2', resulta análogo de la desoxicitidina (fig. 61-5).

La **gemcitabina** es la 2'-2'-difluorodesoxicitidina (dFdC), análogo de la desoxicitidina y en relación estructural con la citarabina.

La **5-azacitidina** es un ribósido de la citosina en el que hay incorporado un N en posición 5 del anillo heterocíclico. Esta sustitución hace químicamente inestable al anillo, que se rompe de manera espontánea en N-formilamidino-ribofuranosilguanilurea (fig. 61-5).

La **fluorocitosina** tiene propiedades antifúngicas.

2. Fluorouracilo

2.1. Mecanismo de acción

El fluorouracilo lesiona las células por dos mecanismos: *a)* inhibición de la timidilato-sintetasa y *b)* incorporación al ARN. Para ello, el fluorouracilo se tiene que convertir inicialmente en el desoxirribonucleótido correspondiente, el ácido 5-fluorodesoxiuridílico o 5-FdUMP, lo que se consigue por las diversas vías resumidas en la figura 61-6.

El 5-FdUMP compite con el sustrato natural d-UMP en el sitio catalítico de la timidilato-sintetasa, enzima responsable de la transferen-

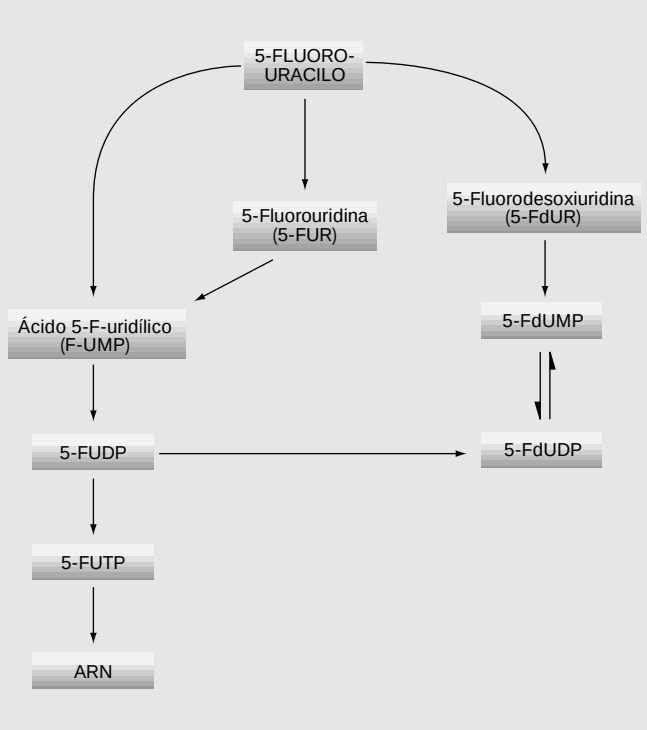


Fig. 61-6. Transformación y activación del 5-fluorouracilo.

cia del grupo metilo para formar d-TMP (fig. 61-3): si existe cofactor $N^{5,10}$-metilén-FH_4, el 5-FdUMP se une a la enzima mediante enlace covalente, formándose así un complejo ternario; la existencia de F impide la transferencia del grupo metilo a partir del folato y la enzima queda inactivada. En consecuencia, las células se deplecionan de d-TMP, nucleótido indispensable para la síntesis de ADN.

Además, el 5-FU convertido en 5-FUTP se incorpora progresivamente al ARN, interfiriendo así en su procesamiento y su función específica; esta acción es tanto más importante cuanto mayores sean la concentración y el tiempo de exposición al fármaco. La contribución de cada uno de estos mecanismos a la acción citotóxica varía según el tipo de tumor. La presencia del ribósido natural timidina resta actividad a la acción inhibidora sobre la timidilato-sintetasa y, en cambio, incrementa su incorporación al ARN.

2.2. Propiedades farmacocinéticas

Su absorción oral es errática, por lo que presenta valores bajos de biodisponibilidad; la vía habitual de utilización es la IV. Pasa con rapidez al espacio extracelular, el LCR y el líquido pleural y ascítico. La semivida plasmática inicial es de 20 min, pero existe gran variedad interindividual porque el aclaramiento plasmático es muy variable, pudiendo superar incluso el flujo sanguíneo hepático. Cuando se inyecta por vía IV en forma de bolo, la concentración alcanzada en plasma y en médula ósea en las primeras horas es muy superior a la que se obtiene mediante infusión IV, llegando a tener efecto citotóxico sobre células normales; esto explica la menor incidencia de mielosupresión en el régimen de infusión IV.

Se metaboliza en el 90 % mediante procesos que pueden ser saturables y el 5 % se elimina por orina. La metabolización se produce en el hígado, donde el anillo pirimidínico es reducido y abierto, y en el tejido extrahepático.

2.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes se aprecian en el tracto gastrointestinal y la médula ósea. En el primero, las reacciones iniciales son náuseas y vómitos, y las diferidas son estomatitis y ulceraciones en diversas localizaciones del tubo digestivo. En la médula ósea provoca mielosupresión, en la que predomina la leucopenia. Puede producir también alopecia, conjuntivitis, ectropión y síntomas neurológicos agudos (somnolencia, parestesias y ataxia cerebelosa). Como ya se ha indicado, la actividad mielotóxica predomina cuando se administra en forma de inyecciones agudas diarias, y disminuye si se administra en infusión IV.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea principalmente en algunos adenocarcinomas del tubo digestivo (colon, páncreas y estómago) y de la mama y, con menor eficacia, en hepatomas y carcinomas de ovario, próstata, cuello uterino, vejiga urinaria y orofaringe. En ocasiones, se ha empleado la infusión intraarterial (p. ej., metástasis hepáticas del carcinoma de colon), pero la forma más frecuente de administración es la infusión IV continua durante 120 horas (20-30 mg/kg/día); en tumores de cabeza y cuello se asocia al cisplatino en infusión de 92 horas.

Por vía tópica en cremas se utiliza para el tratamiento de la psoriasis y en queratosis premaligna de la piel.

2.5. Interacciones

La administración previa de metotrexato (v. A) puede incrementar la actividad del 5-FU, a pesar de que, al disminuir la disponibilidad de tetrahidrofolatos, podría interferirse la formación del complejo ternario. Sin embargo el metotrexato, al bloquear la síntesis de purinas, deja los depósitos de fosforribosilpirofosfato (PRPP) más disponibles, con lo cual se facilita la transformación de 5-FU en 5-FdUMP, siempre que haya ácido orótico. En cambio, si la administración de 5-FU precede a la de metotrexato, se observa un antagonismo porque, al inhibirse la reacción de la timidilato-sintetasa, cesa de consumirse y deplecionarse el depósito de folatos, que queda así más asequible para la síntesis de purinas.

La inhibición de la síntesis de ácido orótico (p. ej., con fosfono-N-acetil-L-aspartato o PALA, un inhibidor de la aspartato-transcarbamilasa), deja más disponible el PRPP para la formación de nucleótidos a partir de 5-FU, pero la aplicabilidad clínica de este método es aún discutible.

3. Floxuridina

Es el desoxirribonucleósido del 5-FU. Es transformado directamente en el producto activo FdUMP por fosforilación; puede ser me-

tabolizado en parte en 5-FU, pero administrado en infusión continua predomina la transformación activadora. Al igual que el 5-FU, actúa principalmente sobre la fase S del ciclo celular.

Es captado con avidez por el hígado (95 %). Por este motivo, se administra sobre todo por vía intraarterial para tratar metástasis hepáticas de tumores gastrointestinales, a la dosis de 0,1-0,6 mg/kg/día; con ello disminuye la toxicidad sistémica (mielodepresión y mucositis), pero predomina la toxicidad gástrica y hepatobiliar.

4. Citarabina (ara-C)

Es un análogo de la desoxicitidina, en el que el azúcar arabinosa, que posee un grupo β-OH en posición 2', sustituye a la desoxirribosa (fig. 61-5).

4.1. Mecanismo de acción

La citarabina penetra en las células por un proceso que requiere transportador, el mismo de la desoxicitidina. En la célula se convierte en ara-CMP, ara-CDP y el producto final activo, ara-CTP, por la acción secuencial de tres enzimas fosforilantes: la desoxicitidín-cinasa (CdR-cinasa), la desoxicitidílico-cinasa y la nucleósido difosfato-cinasa; la primera de ellas puede constituir el proceso limitante de la velocidad de transformación. Además, la ara-C y la ara-CMP son degradadas por desaminasas para convertirse en ara-U y ara-UMP, respectivamente, que son productos inactivos. La ara-CTP inhibe competitivamente la ADN-polimerasa α, en contraste con su homólogo natural d-CTP; ambos productos presentan similar afinidad por la enzima, siendo reversible la inhibición. Puede también inhibir débilmente la actividad de la ADN-polimerasa β, responsable de los procesos de reparación.

Pero, además, la ara-C se incorpora al ADN; existe una estrecha correlación entre la cantidad de ara-C incorporada al ADN y la citotoxicidad originada, y esta cantidad es función de la concentración (C) en contacto con la célula y el tiempo de exposición (T); por consiguiente, la citotoxicidad está relacionada con el producto $C \times T$. Es posible que el ADN portador de ara-CTP sea más susceptible a los procesos de degradación o que el producto exógeno perturbe los procesos de prolongación o iniciación de nuevas cadenas u origine fenómenos de reiteración patológica de segmentos que den lugar a replicaciones y recombinaciones alteradas.

La *resistencia* a la ara-C puede residir en una deficiencia de la enzima limitante CdR-cinasa, en un incremento o expansión del depósito del d-CTP endógeno natural o en la incapacidad de retener el ara-CTP ya formado.

Como inhibidora que es de la síntesis de ADN, su mayor efecto citotóxico se logra durante la fase S del ciclo celular; su acción, por lo tanto, depende no sólo de que las células atraviesen dicha fase sino también de la velocidad de síntesis de ADN.

Su actividad, pues, será máxima si consigue abordar a células en fase de síntesis óptima de ADN, como, por ejemplo, en los períodos de recuperación después que las células hayan estado expuestas a otro producto citotóxico.

4.2. Características farmacocinéticas

Debido a la existencia de concentraciones elevadas de citidín-desaminasa en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, el fenómeno de primer paso es muy elevado y la biodisponibilidad por vía oral muy baja. Se administra por vía IV en inyección rápida o en infusión continua. La $t_{1/2\alpha}$ es muy corta, de 7-20 min debido a la rápida difusión y desaminación en ara-U, y la $t_{1/2\beta}$ es de 0,5-2,6 horas. El 70-80 % de una dosis se excreta por el riñón en 36 horas, principalmente como ara-U. En infusión continua se tarda en alcanzar un nivel estable adecuado, por lo que se recomienda administrar una dosis de impregnación que sea 3 veces el valor de lo que después se administre en una hora de infusión.

Se distribuye ampliamente y alcanza buenas y estables concentraciones en el LCR, ya que no hay desaminasa en dicho líquido. Sin embargo, en casos de metástasis meníngeas se administra por vía intratecal.

4.3. Reacciones adversas

Las más importantes son la mielosupresión, que afecta más la serie granulocítica que las demás series sanguíneas, y la toxicidad gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos y diarrea. Cuando se dan cursos de 5-7 días de tratamiento, la máxima toxicidad sanguínea aparece en la primera semana y dura 7-14 días, pudiendo ir seguida de trombocitosis y megaloblastosis. También puede producir disfunción hepática reversible. Por vía intratecal presenta cierta neurotoxicidad en forma de ambliopía o de convulsiones.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es muy eficaz en el tratamiento de las leucemias, en particular la leucemia mieloblástica aguda, en los linfomas no hodgkinianos y, por vía intratecal, en las infiltraciones meníngeas leucóticas o carcinomatosas. Se administra preferentemente en infusión continua durante 5-7 días, a la dosis de 100 mg/m^2/día. En las leucemias se llega a los 12-36 g/m^2, y en los linfomas no hodgkinianos a los 6-8 g/m^2.

4.5. Nuevos análogos de la citarabina

Se han ensayado algunos análogos diseñados para aumentar el acceso de ara-C a las células tumorales o para reducir la degradación por la desaminasa; por ejemplo, la incorporación de ara-C a *liposomas,* la combinación de ara-C con un *glucocorticoide* y la combinación de ara-C con determinados *lípidos.*

5. 5-Azacitidina

Es un análogo de la citosina que tiene gran inestabilidad. En el organismo se transforma en el nucleótido trifosfatado, por acción de las correspondientes cinasas, y compite con el CTP para incorporarse al ARN; también lo hace, aunque en menor grado, con el ADN.

En el organismo penetra en las células con facilidad y sufre procesos de desaminación por la citidín-desaminasa y de rotura del anillo pirimidínico. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica.

Presenta alta toxicidad: náuseas y vómitos, leucopenia y trombocitopenia, cuyo máximo se alcanza a los 7-14 días de la administración. Produce hepatotoxicidad y neurotoxicidad con dolor muscular, debilidad, letargia progresiva y confusión. Puede ocasionar fiebre y erupciones dérmicas.

Su principal aplicación es la leucemia mielocítica aguda y la fase blástica de la crónica. También puede ser útil en el tratamiento de la β-talasemia (de origen homocigoto); al provocar hipometilación de los genes productores de globina, reactiva la expresión de los genes de globina γ; aunque son propios de la hemoglobina fetal, son los homólogos de los productores de la globina β que es la que falta en esta particular enfermedad.

6. Gemcitabina

Es la 2',2'-difluorodesoxicitidina, penetra en las células mejor que la citarabina y tiene mayor afinidad por las enzimas. En el organismo se convierte en el correspondiente difosfato que inhibe la actividad de la ribonucleótido-reductasa (al igual que la hidroxiurea) y la producción de los correspondientes nucleótidos, y en el trifosfato que, al competir con el CTP en la incorporación al ADN, inhibe su síntesis. Se ha aprobado su uso en el carcinoma de páncreas y en el cáncer avanzado de mama.

Se administra por vía IV. Los varones la eliminan con mayor rapidez ($t_{1/2}$ de 42-79 min) que las mujeres (49-94 min), y los jóvenes que los ancianos. Se metaboliza en el hígado casi en su totalidad, excretándose por la orina en sólo el 10 %.

Produce de suave a moderada neutropenia, trombopenia y anemia; ligeras molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y mucositis), erupciones y otros trastornos cutáneos, aumento de transaminasas, somnolencia y edemas. Se ha descrito la aparición de hipotensión, fallo cardíaco, broncospasmo con disnea y proteinuria con hematuria.

La dosis es de 1 g/m^2 IV, una vez por semana durante 7 semanas. Puede presentar actividad sinérgica con el cisplatino.

C. ANÁLOGOS DE LAS BASES PÚRICAS

1. Características químicas

La **6-mercaptopurina** y la **6-tioguanina** son los análogos azufrados de la hipoxantina y la guanina, respectivamente, en los que el grupo carbonilo ha sido sustituido por un grupo tiocarbonilo (fig. 61-7). La **azatioprina** es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunodepresor (v. cap. 23).

Otros productos están en forma de nucleósido. El azúcar arabinosa es utilizado para la formación de análogos de la adenina: la **fludarabina** (fig. 61-7), con actividad antineoplásica, y su análogo no fluorado la **vidarabina** que tiene actividad antivírica. También el antivírico **aciclovir** es un nucleósido de guanina en el que la ribosa ha sido sustituida por una cadena lateral lineal.

Además, ciertos análogos de la adenina son capaces de inhibir la *adenosín-desaminasa,* enzima metabolizante de la adenosina, y así incrementar su concentración intracelular y extracelular; esta acción tiene consecuencias linfotóxicas e inmunodepresoras. Inhibidores de la desaminasa son la **pentostatina** o **desoxicoformicina** (fig. 61-7) y la **2-clorodesoxiadenosina** o **cladribina.**

2. 6-Mercaptopurina y 6-tioguanina

2.1. Mecanismo de acción

Ambos análogos son activados inicialmente en sus correspondientes ribonucleótidos mediante la acción de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGFRT). Así se forman el análogo del ácido inosínico, *ácido tioinosínico (T-IMP),* y el análogo del ácido guanílico, *ácido tioguanílico (6-tio-GMP).* El T-IMP se acumula intracelularmente e inhibe la conversión del IMP en adenilsuccinato y ácido adenílico (fig. 61-4), y la oxidación del IMP en ácido xantílico y ácido guanílico; de este modo interfiere en la síntesis de los nucleótidos de adenina y guanina. De modo similar, el 6-tio-GMP inhibe la inosinato-deshidrogenasa, interfiriendo así en la producción de ácido xantílico.

Tanto el T-IMP como el 6-tio-GMP inhiben el primer escalón de la síntesis de purinas, es decir, la incorporación de un grupo amino al

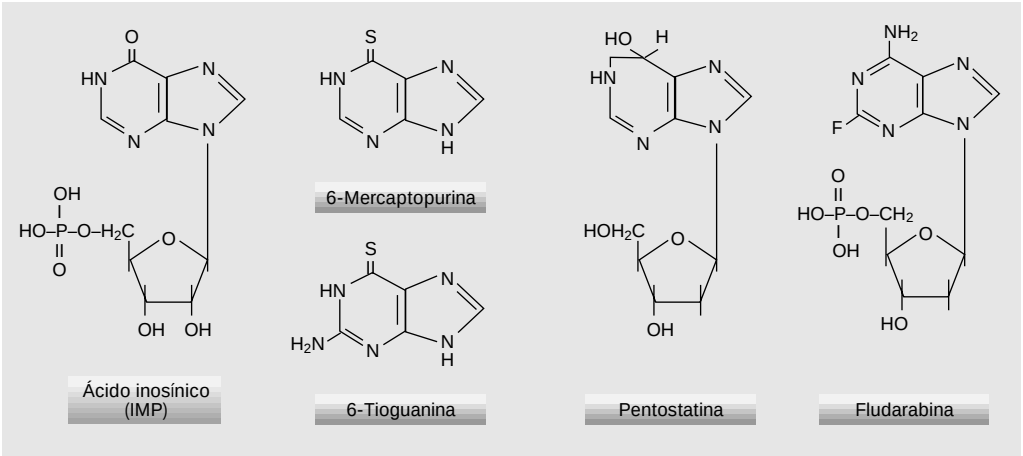


Fig. 61-7. Estructura de fármacos análogos de las purinas.

fosforribosilpirofosfato (PRPP), donado por la glutamina. Este paso normalmente es inhibido por los productos finales, los diversos ribonucleótidos; la acumulación de los tiorribonucleótidos actúan de forma similar a los nucleótidos naturales.

La 6-tioguanina ejerce otras acciones que, sin duda, contribuyen a su acción citotóxica: puede incorporarse como desoxirribonucleótido al ADN e interferir desde ahí en la función del ADN; inhibe la síntesis de glucoproteínas de la membrana celular, probablemente porque reduce los niveles de GDP y sus derivados, e inhibe la síntesis de ARNm.

La *resistencia* que se desarrolla a las tiopurinas en las células cancerosas puede deberse a un aumento en la actividad fosfatásica que degrada los nucleótidos o a una reducción en la actividad de la HGFRT.

2.2. Características farmacocinéticas

La 6-mercaptopurina (6-MP) se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50 %; se une escasamente a proteínas y atraviesa mal la barrera hematoencefálica, y la $t_{1/2}$ es muy breve, de unos 20-60 min. Además de ser transformada intracelularmente en los nucleótidos antes referidos, sufre procesos de oxidación hepática que la inactivan; el más importante se debe a la acción de la xantinooxidasa que la transforma en 6-tioxantina y ácido 6-tioúrico. La importancia de esta vía estriba en que, si se inhibe la xantinooxidasa con alopurinol, un inhibidor de la formación de ácido úrico (v. cap. 56), aumentan la semivida y la concentración de 6-MP; de ahí que, en caso de asociar alopurinol al tratamiento, haya que reducir la dosis de 6-MP el 25 %. Otras vías de metabolización son la metilación del grupo SH y siguiente desulfuración. En condiciones normales se elimina muy poco por riñón en forma activa, pero si la dosis es alta por vía IV, la eliminación renal de la forma activa alcanza el 20-40 % de la dosis.

La 6-tioguanina (6-TG) se absorbe de forma incompleta por vía oral; su $t_{1/2}$ es de 90 min. Se metaboliza por metilación del grupo SH, seguida de oxidación y liberación de sulfato inorgánico; también puede ser desaminada convirtiéndose en 6-tioxantina que es oxidada por la xantinooxidasa.

2.3. Reacciones adversas

La 6-MP y la 6-TG producen mielodepresión en forma de leucopenia, trombocitopenia y anemia, incluso después de suspendida la administración. Son también frecuentes las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis y diarrea). Es característica la alteración hepática provocada por la 6-MP, con ictericia reversible, quizá relacionada con algún metabolito con acción hepatotóxica; esta acción es potenciada si se asocian otros fármacos. La 6-TG posee toxicidad similar, aunque quizá produzca menor grado de lesión hepática y gastrointestinal.

Ambos productos tienen actividad teratógena, especialmente en el primer trimestre del embarazo; en la segunda mitad, sin embargo, no parece que produzcan lesiones.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Son especialmente eficaces en ciertas formas de leucemia. La 6-MP, en asociación con otros compuestos, se emplea tanto en la inducción como en el mantenimiento del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas. En las linfocíticas crónicas, la 6-MP es un compuesto de segunda línea. La 6-TG es más útil en las leucemias linfocíticas agudas y, en combinación con la citarabina, en las granulocíticas agudas. La 6-MP se administra por vía oral a la dosis de 75-100 mg/m^2/día, y la 6-TG a la dosis de 75 mg/m^2/día. Si al cabo de unas semanas no se aprecia efecto terapéutico o tóxico, se puede ascender a 90-100 mg/m^2.

3. Fludarabina

Es la 2-fluoroadenina-arabinósido-5-fosfato (F-ara-AMP) que en el organismo es desfosforilada en el producto F-ara-A en 5 min, para después ser transportada a las células donde es convertida en el derivado activo F-ara-ATP. Este producto se incorpora a las cadenas de ADN y ARN cuya elongación interrumpe, especialmente las de ADN. Inhibe, además, la actividad de varias enzimas: ADN y ARN-polimerasas, ADN-primasa, ADN-ligasa y ribonucleótido-reductasa. Actúa de manera particular sobre tejido maligno linfoproliferativo: leucemia linfocítica crónica de células B, linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin, leucemia de células tricocíticas, leucemia prolinfocítica y linfoma macroglobulinémico.

El producto F-ara-A se elimina principalmente por el riñón (24-80 %, media del 60 %), con un $t_{1/2}$ de 9-10 horas. Deberá reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal.

Produce leucopenia y trombopenia dependientes de la dosis, trastornos gastrointestinales habituales, anorexia, erupciones cutáneas, aumento de transaminasas, tos y neumonía, alteraciones neurológicas (somnolencia, confusión, fatiga y neuropatía periférica). A dosis altas (150-200 mg/m^2/día durante 5 días) puede producir desmielinización central diferida. La dosis habitual es de 25 mg/m^2/día durante 5 días cada 4 semanas.

4. Inhibidores de la adenosín-desaminasa

La **pentostatina** (2'-desoxicoformicina) es un producto natural que se une intensamente a la adenosín-desaminasa, inhibiendo su actividad y promoviendo, por lo tanto, la acumulación de 2'-desoxiadenosina que, bajo la acción de la desoxicitidín-cinasa, se convertirá en 2'-desoxiadenosín-trifosfato. La **cladribina** (2-clorodesoxiadenosina) es resistente a la desaminación, siendo ella misma fosforilada por la desoxicitidín-cinasa, convirtiéndose así en 2'-clorodesoxiadenosín-trifosfato. Tanto el exceso de 2'-desoxiadenosín-trifosfato como el de 2'-cloroadenosín trifosfato inhiben la ribonucleótido-reductasa, muy activa en las fases de división celular, y consiguientemente se depleciona el depósito de desoxirribonucleótidos, alterándose la síntesis de ADN.

La marcada sensibilidad de las células tricocíticas a estos fármacos se debe a varios factores: a la gran actividad desoxicitidín-cinásica que poseen, a que el depósito de desoxirribonucleótidos es muy pequeño, y a la baja tasa de proliferación celular.

La cladribina se absorbe por vía oral en el 37-55 %, se une a proteínas en el 20 % y tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 horas.

La pentostatina penetra parcialmente la barrera hematoencefálica (10-12 %) y se excreta en su mayor parte sin modificar por la orina; su $t_{1/2}$ es de 5-6 horas que aumentan a 18 horas en caso de insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (linfopenia, neutropenia y trombopenia); las gastrointestinales habituales, aunque las de la cladribina son de intensidad moderada; dermatológicas (erupciones, prurito, etc.); neurológicas, particularmente en el caso de la pentostatina; pulmonares (tos y disnea), e insuficiencia renal en el caso de la cladribina.

La aplicación es máxima en la leucemia de células tricocíticas, pero también se ensayan en otras formas de leucemia y linfomas. La dosis de cladribina es 0,09 mg/kg/día (4 mg/m^2/día) en infusión IV durante 7 días. La de pentostatina es de 4 mg/m^2 cada 2 semanas, por vía IV.

D. OTROS ANÁLOGOS

1. Hidroxiurea

No es un análogo de base púrica sino de la urea que posee la capacidad de inhibir selectivamente, mediante su grupo-NOH, la ribonucleótido-reductasa, la enzima que transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. La enzima posee dos unidades B_1 y B_2; la B_2 es la unidad catalítica y es una proteína no hem que contiene Fe; es probable que la hidroxiurea interactúa fuertemente con el Fe, inactivando así su función. En el ciclo celular, la acción letal de la hidroxiurea es máxima durante la fase S, consiguiendo una sincronización de las células en la interfase G_1-S.

Se absorbe bien por vía oral y alcanza buenos niveles plasmáticos. Desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de unas 3 horas. Penetra bien en el LCR y en el líquido ascítico. Se elimina principalmente por orina, excretándose casi la totalidad en 24 horas.

La toxicidad limitante de la hidroxiurea es la leucopenia que aparece en los 2-5 primeros días; puede ocasionar también anemia megaloblástica y trombocitopenia, con cierto retraso sobre la caída de leucocitos. Produce otras reacciones: alteraciones gastrointestinales, modificaciones dérmicas de diverso tipo, alopecia, estomatitis, manifestaciones neurológicas (somnolencia, cefalea y vértigo) y, a veces, modificaciones pasajeras de la función renal. Existe una toxicidad sinérgica entre hidroxiurea y radioterapia.

Su mayor eficacia se aprecia en la terapéutica inicial de la leucemia granulocítica crónica y, en menor grado, en la fase acelerada y en la transformación blástica de diche leucemia. También es útil en la policitemia vera, la trombocitosis esencial y el síndrome hipereosinofílico resistente a los corticoides. La dosis es de 80 mg/kg, en dosis única por vía oral cada 3 días, o de 20-30 mg/kg/día. La administración ha de mantenerse durante 6 semanas para valorar su eficacia; si el resultado es positivo, se debe continuar de modo indefinido.

III. FÁRMACOS QUE SE FIJAN A LA TUBULINA

A. ALCALOIDES DE LA VINCA

1. Características químicas

La **vincristina** y la **vinblastina** son dos alcaloides naturales obtenidos por purificación de la planta *Vinca rosea.* La **vindesina** es un análogo semisintético, la desacetilvinblastina carboxamida, inicialmente identificada como metabolito de la vinblastina. Están formadas por dos anillos de estructura semejante, la *vindolina* y la *catarantina,* unidos por un puente de dos carbonos. Las diferencias entre las tres moléculas se localizan en la catarantina y, aunque son muy escasas, dotan a cada una de un espectro antitumoral característico y de propiedades farmacológicas diferentes (fig. 61-8).

2. Mecanismo de acción

Los alcaloides penetran en las células merced a un sistema transportador que quizá sea común para otras macromoléculas antitumorales del tipo de los antibióticos (v. más adelante). Dentro de las células interactúan de manera específica con la tubulina, mediante asociación específica con los dos dímeros proteicos de que consta la molécula. En consecuencia, la tubulina no se puede polimerizar para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, entre las que destacan la formación del huso mitótico, el desplazamiento de transmisores en los axones, etc. Las estructuras microtubulares sufren un proceso de desintegración creciente.

El efecto más evidente y principal responsable (aunque quizá no único) de la acción antitumoral es la detención de la mitosis en metafase, con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la *Vinca* es la fase última o tardía de la fase M.

La *resistencia* celular puede deberse a incapacidad de los alcaloides para penetrar en las células por carencia del sistema transportador o a una disminución en la capacidad de fijación a la tubulina.

3. Características farmacocinéticas

Se absorben mal por vía gastrointestinal. Los tres alcaloides muestran una cinética tricompartimental, con semividas plasmáticas de 0,8, 7,4 y 164 min para la vincristina; 3,9, 53 y 1.200 min para la vinblastina, y 3,9, 99 y 1.200 min para la vindesina. La vincristina y la vinblastina se acumulan en las plaquetas, son ampliamente metabolizadas en el hígado y los metabolitos se excretan por bilis y heces; por el riñón se eliminan en menos del 15 %. La vindesina parece que muestra un patrón similar de eliminación. La vincristina pasa la barrera hematoencefá-

lica aunque alcanza concentraciones muy inferiores a las plasmáticas.

4. Reacciones adversas

En el caso de la vincristina destaca la neurotoxicidad de carácter periférico, que se manifiesta por alteraciones degenerativas de nervios sensoriales y motores, pares craneales y nervios vegetativos. Aparecen pérdida de reflejos tendinosos en las extremidades inferiores, parestesias, pérdida de fuerza muscular con caída de pies y manos; la sintomatología sobre los pares craneales se manifiesta por ronquera, diplopía y parálisis facial; los síntomas vegetativos suelen ser estreñimiento e incluso íleo paralítico, retortijones, retención urinaria e hipotensión arterial. En ocasiones pueden aparecer síntomas centrales en forma de depresión, insomnio o confusión. La vincristina, en cambio, afecta poco la médula ósea; puede producir alopecia.

La vinblastina provoca náuseas y vómitos, como reacción aguda, y mielodepresión que aparece a los 4-10 días en forma de leucopenia. Produce neurotoxicidad en menor grado que la vincristina, alopecia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, mucositis y dermatitis.

La vindesina produce mielodepresión similar a la de la vinblastina, aunque de menor duración, y neurotoxicidad que no suele llegar a limitar la dosis como ocurre con la vincristina. Puede ocasionar también alopecia, mucositis, flebitis, mialgias, erupción y fiebre.

5. Aplicaciones terapéuticas

La vincristina, en combinación con otros agentes antineoplásicos, es particularmente eficaz en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas, en la leucemia linfoblástica aguda de los niños y en otras leucemias. Por su rapidez de acción y su escasa toxicidad en médula ósea, la vincristina es un compuesto muy utilizado en diversos carcinomas. En la leucemia infantil, la dosis es de 2 mg/m^2 IV en asociación con prednisona; en la de los adultos, se empieza con 0,01 mg/kg y se realizan incrementos semanales de 0,01 mg/kg; en carcinomas y linfomas de adultos, la dosis es de 0,02-0,05 mg/kg IV cada semana.

La vinblastina se emplea en el cáncer testicular, la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, el carcinoma de mama, el neuroblastoma, el sarcoma de Kaposi, el coriocarcinoma. La dosis es de 0,15 mg/kg en intervalos semanales, que puede ir aumentándose en 0,05 mg/kg según la respuesta leucocitaria.

El espectro de la vindesina es superior al de la vinblastina y más parecido al de la vincristina: cáncer colorrectal, pulmonar (células gigantes), mamario, renal, melanoma y leucemias. La dosis es de 3 mg/m^2 en adultos y 4 mg/m^2 en niños.

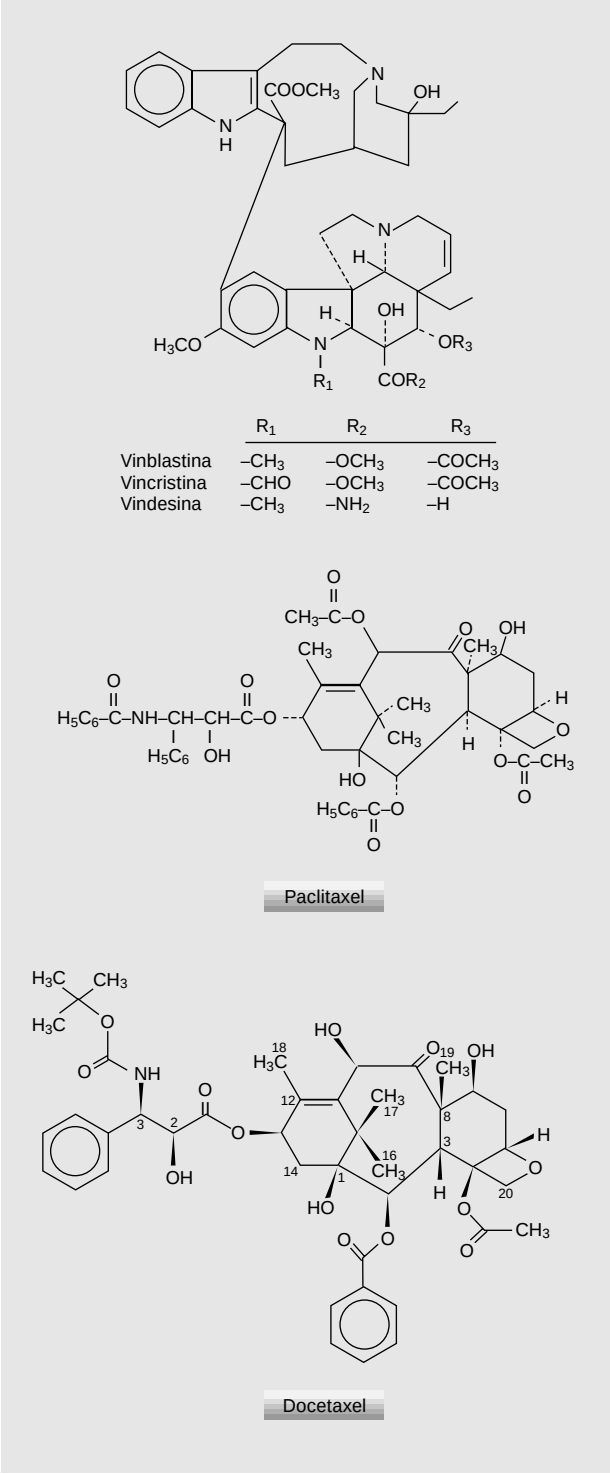


Fig. 61-8. Estructura de los alcaloides de la *Vinca* y de los taxoles.

B. TAXANOS (TAXOIDES)

El **paclitaxel** (antiguo **taxol**) fue identificado como el producto activo de un extracto del tejo *Taxus brevifolia* que mostró que tenía propiedades antineoplásicas; posee

estructura terpenoide (fig. 61-8). El **docetaxel** es un producto semisintético obtenido del tejo *Taxus baccata.*

1. Mecanismo de acción

Los taxanos se unen de manera preferente y reversible a la subunidad β de la tubulina de los microtúbulos, en su porción N-terminal. Como consecuencia, favorecen la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables, pero poco funcionales: carecen de la flexibilidad necesaria para cumplir su función dinámica, tanto durante la división celular como en otros muchos procesos de la célula, por lo que la célula muere. La actividad del docetaxel es unas 2,5 veces mayor que la del paclitaxel.

Ambos productos destacan por su actividad sobre tumores sólidos tan frecuentemente rebeldes a otros fármacos (v. 4).

2. Características farmacocinéticas

El paclitaxel se une intensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una disposición corporal compleja porque muestra una cinética de eliminación que es saturable: las bajas concentraciones son eliminadas con mayor rapidez que las altas. La eliminación es principalmente por metabolismo hepático, utilizando dos isoformas de citocromo P-450: CYP3A y CYP2C. La $t_{1/2}$ es, pues, muy variable, entre 5 y 55 horas.

El docetaxel también se une fuertemente a proteínas y se elimina por metabolización hepática, con una $t_{1/2}$ de unas 11 horas. La eliminación es más lenta en los pacientes con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina hepáticas.

3. Reacciones adversas

Ambos fármacos producen leucopenia o neutropenia de forma temprana y corta duración, y este factor es el que más limita la dosificación. La leucopenia aumenta si se prolonga la fase de administración o si se asocian otros fármacos como el cisplatino (tan frecuente en estos tipos de tumores, por otra parte). En el caso del paclitaxel se ha tratado de paliar mediante la administración sistemática de G-CSF (v. cap. 58), sin que se pueda afirmar que esto sea lo más adecuado. Son muy frecuentes e intensas las reacciones de hipersensibilidad, lo que ha obligado a prevenirlas de forma sistemática mediante esteroides corticales orales y antihistamínicos H_1 y H_2 por vía IV. Producen los habituales trastornos gastrointestinales, si bien los vómitos y náuseas son moderados y controlables.

Pueden provocar neuropatías periféricas, mialgias y artralgias. La toxicidad dermatológica comprende: alopecia generalizada y frecuente, erupciones, prurito, reacciones ocasionadas por la extravasación, alteraciones de las uñas, etc. Son relativamente frecuentes la bradicardia con el paclitaxel y la retención de líquidos con el docetaxel.

4. Aplicaciones terapéuticas

El paclitaxel se emplea en el cáncer de ovario asociado a cisplatino, de mama (especialmente, el metastásico); se extiende a otros tumores sólidos: cabeza y cuello, pulmón, próstata y estómago. En todos ellos es frecuente la asociación con cisplatino o doxorrubicina, lo que incrementa la toxicidad.

El paclitaxel sólo se emplea en infusión a la dosis de 200-250 mg/m^2 cada 3 semanas; si se asocia a otro (cisplatino), se debe reducir la dosis aunque algunos la mantienen con el apoyo de G-CSF. El docetaxel en el cáncer de mama avanzado se administra a la dosis de 100 mg/m^2 cada 3 semanas; existen varias pautas de tratamiento.

En conjunto, estos fármacos ofrecen buenas perspectivas para cánceres de tan difícil tratamiento, pero su toxicidad, especialmente cuando se asocian entre sí o a otros antineoplásicos, es un problema no resuelto.

C. INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS

1. Funciones de las topoisomerasas

Las topoisomerasas del ADN (I y II) son enzimas nucleares que controlan, mantienen y modifican las estructuras y la topología del ADN durante los procesos de replicación y traslación del material genético. Para ello, las topoisomerasas provocan cortes transitorios de una o de las dos cadenas de ADN, haciéndolas pasar a través de la mella *(nick),* pegando después las cadenas melladas al ADN. En el curso de esta función normal de las topoisomerasas, se forma un enlace covalente entre la topoisomerasa y el ADN, llamado «complejo atrapable o complejo seccionable».

Los fármacos anticancerosos que ejercen su acción sobre las topoisomerasas estimulan y estabilizan estos complejos, provocando de ese modo la escisión mantenida de la cadena de ADN y la pérdida de su función.

Existen dos tipos de topoisomerasas, la I y la II (topos I y II), algunas de cuyas funciones se superponen para mantener la topología del ADN. Cuando una de ellas se inhibe, aumenta la actividad de la otra, pero también muestran diferencias: *a)* la topo I no es una enzima cicloespecífica: su actividad es igual a todo lo largo del ciclo celular, mientras que la de la topo II es máxima en la fase rápida en la que los tumores crecen logarítmicamente; *b)* la topo I produce cortes en una única cadena; la II en una o en las dos, y *c)* la función de la topo I no depende del ATP; la de la topo II es dependiente de ATP.

2. Inhibidores de la topoisomerasa I

Los inhibidores de la topoisomerasa I estabilizan el complejo seccionable y terminan por escindir las cadenas de ADN y matar la célula. La **camptotecina** fue el prin-

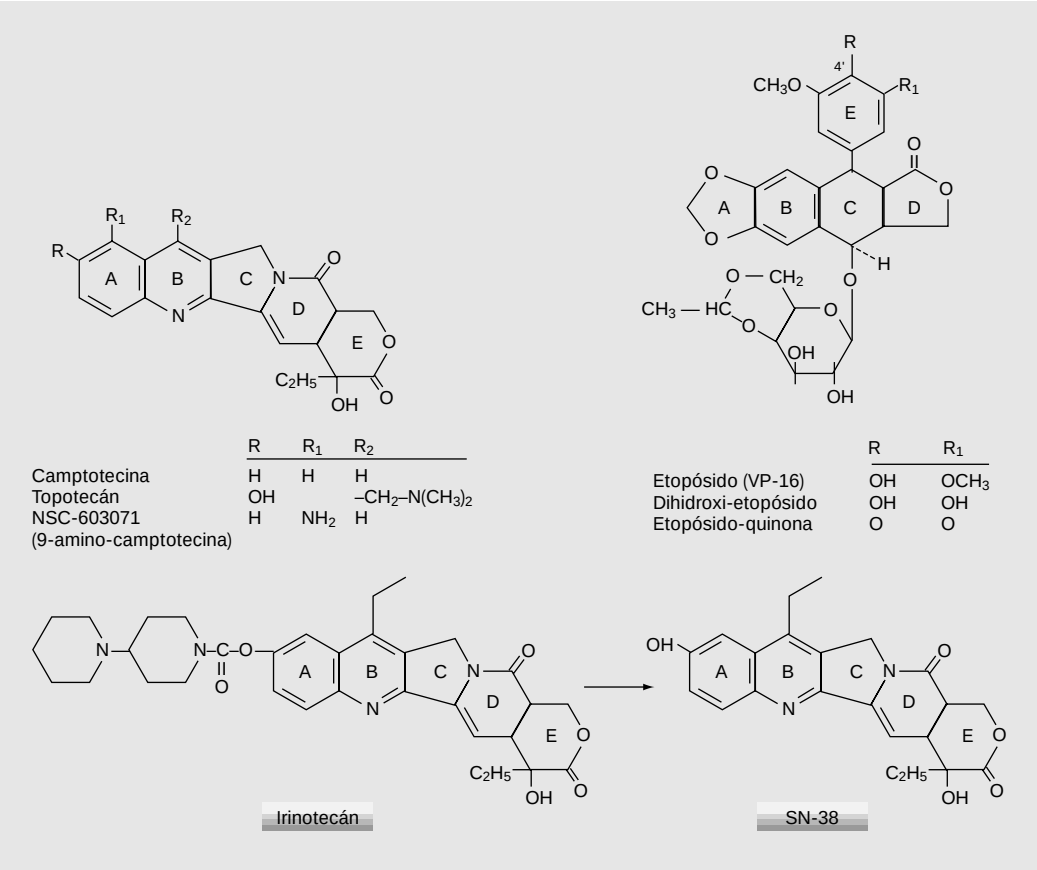


Fig. 61-9. Estructuras de diversos inhibidores de topoisomerasas.

cipio activo de la planta *Camptotheca accuminata* cuyo extracto mostró actividad antitumoral frente a leucemias y diversos tumores sólidos. Mediante modificaciones de la molécula se han obtenido análogos con mayor actividad y menor toxicidad: **irinotecán, topotecán, 9-amino-camptotecina,** y otros (fig. 61-9).

2.1. Irinotecán

Es un profármaco análogo sintético de la camptotecina, al que una carboxilesterasa convierte en el producto 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), que es de 40 a 200 veces más activo; posteriormente, ambos compuestos abren su anillo lactónico E para formar el hidroxiácido activo. La $t_{1/2}$ del irinotecán es de 16-18 horas y la del SN-38, de 7-14 horas.

Se ha ensayado en el cáncer colorrectal, junto con fluorouracilo, y puede ser útil en el carcinoma de pulmón, cuello uterino, ovario y otros órganos.

Las reacciones adversas más frecuentes son la diarrea y la neutropenia, las cuales limitan la dosificación. La diarrea puede llegar a ser incontrolable, comienza en la segunda o tercera tanda de tratamiento, y se aconseja utilizar loperamida (v. cap. 44) al menor signo y de forma agresiva (4 mg seguidos de 2 mg cada 2 horas hasta controlarla). La neutropenia tarda en aparecer algunas semanas. Puede producir alopecia, náuseas y vómitos, fatiga.

La dosificación sigue pautas muy diversas. Una de ellas, es 100-125 mg/m^2/semana durante 3 semanas, repitiendo cada 4 semanas. Se administra en infusión IV en 500 ml, durante 60-120 min.

2.2. Topotecán

Es recomendado en el carcinoma metastásico de ovario que ha resistido el tratamiento de otros fármacos. Se ensaya también en el cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, y glioma maligno.

Se elimina el 20-40 % por orina, sin modificar; su $t_{1/2}$ es de 2-3 horas, aumentando en caso de insuficiencia renal.

La reacción adversa más limitante es la leucopenia (en el 81 %); puede aparecer trombopenia y anemia. Los síntomas gastrointestinales son los habituales, aunque la diarrea es menos intensa que con el irinotecán. Puede aparecer alopecia, erupciones cutáneas, prurito y acné.

La dosis es de 1,5 mg/m^2/día durante 5 días, en infusión IV de 30 min, en 4 tandas de tratamiento; después se reduce la dosis.

3. Inhibidores de la topoisomerasa II

3.1. Podofilotoxinas

El **etopósido** y el **tenipósido** son glucósidos semisintéticos de la podofilotoxina, principio activo extraído de la planta *Podophylum peltatum* (fig. 61-9). El tenipósido es 10 veces más activo que el etopósido, quizá porque penetre mejor en las células.

Ambos interactúan con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN.

Es fundamental la existencia de un grupo hidroxilo en posición 4' para fijarse y estabilizarse el complejo ADN-topoisomerasa II. A su vez, este mismo radical libre hidroxilo es necesario para su metabolización por parte de la prostaglandina-sintetasa, mieloperoxidasa, tirosinasa o citocromo P-450-monooxigenasa, que lo convierte en el radical libre fenoxi, un elemento intermedio obligado para la formación de derivados con alta reatividad *o*-catecol y *o*-quinona. Estos radicales intermedios se unen a las macromoléculas celulares, provocan las roturas de las cadenas de ADN dependientes de topoisomerasa II y son tóxicos para las células tumorales. El *o*-catecol es un buen quelante del Fe y el Cu, de forma que los complejos formados provocan la rotura del ADN que depende de oxígeno activo. La formación de radicales de oxígeno libres en los complejos fármacos-metal oxidarían grupos -SH de la topoisomerasa II, o bien la *o*-quinona se uniría irreversiblemente a la topoisomerasa II.

El etopósido se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50 %; no presenta fenómeno de primer paso hepático. Se une a proteínas plasmáticas en el 96 %, atraviesa la barrera hematoencefálica en el 5 % y pasa a la leche. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la bilis (10-15 % sin modificar) y por la orina (30-40 % sin modificar). Su $t_{1/2}$ es de 7-14 horas. El tenipósido se absorbe mal por vía oral y se une a proteínas en el 99 %. Es metabolizado ampliamente en el hígado y sólo se elimina por orina sin modificar en el 4-14 %. Su $t_{1/2}$ es de unas 5 horas. Su metabolismo es inducible por otros fármacos.

Ambos productos producen náuseas y vómitos, alopecia, depresión diferida de la médula ósea (leucopenia y trombopenia), reacciones alérgicas, neuropatías periféricas y alteraciones hepáticas. En inyección IV rápida pueden producir hipotensión y broncospasmo.

El etopósido es recomendado en el cáncer de testículo y de pulmón de células pequeñas; también puede ser útil en leucemias agudas, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, cánceres de mama y de estómago. El tenipósido es útil en la leucemia linfoblástica aguda de los niños, combinada con la citarabina, pero se puede utilizar en otras leucemias del adulto y en el cáncer de pulmón de células pequeñas.

3.2. Otros inhibidores de la topoisomerasa II

Los antibióticos antraciclínicos y las mitoxantronas son explicados en el capítulo siguiente, dentro de la sección de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

Véase el capítulo 62.

62

Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios

J. Flórez

I. AGENTES ALQUILANTES

1. Concepto

Los agentes alquilantes provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas presentes en las células. Las reacciones alquilantes se clasifican en reacciones S_N1 (sustitución nucleofílica de primer orden) y S_N2 (sustitución nucleofílica de segundo orden) (fig. 62-1). En la reacción S_N1 se forma primero un producto intermedio de gran capacidad reactiva y este intermedio reacciona con el grupo nucleofílico para originar el producto alquilado. El paso limitante de la velocidad de esta reacción es la formación inicial del reactivo intermedio. En la reacción S_N2 existe un desplazamiento nucleofílico tanto en el agente alquilante como en el grupo nucleofílico, por lo que la velocidad de reacción depende de la concentración de ambos reactivos.

Podría esperarse que los compuestos que alquilan a través de un reactivo intermedio fueran menos selectivos que los menos reactivos. Sin embargo, no existe una relación simple entre la reactividad química y la acción terapéutica. Son clínicamente útiles tanto los fármacos que alquilan mediante un mecanismo S_N1, como los que lo hacen por el S_N2, y los hay que actúan mediante reacciones con características de ambos mecanismos.

2. Clasificación y características químicas

2.1. Mostazas nitrogenadas

La actividad biológica reside en la existencia del grupo *bis-cloroetilamina* (fig. 62-2), unido a un nitrógeno trivalente. El primero de la serie fue el derivado **mecloretamina,** un compuesto muy inestable, de gran reactividad y poca especificidad, y por ello muy irritante. En una primera etapa, pierde un Cl y el carbono β reacciona con el átomo de nitrógeno nucleofílico para formar la molécula de *aziridinio,* que es cíclica, cargada positivamente y muy reactiva (fig. 62-3). La reacción del anillo con un grupo nucleofílico generará el producto alquilante inicial. El otro grupo cloroetilo origina un segundo radical aziridinio que ocasiona otra alquilación y, de este modo, se origina un puente cruzado entre dos grupos nucleofílicos alquilados. La sustitución del grupo N-metilo por otros grupos químicos restan nucleofilia, reactividad y citotoxicidad, pero aumentan la selectividad y mejoran la manejabilidad y el índice terapéutico. El **melfalán,** que tiene L-fenilalanina, y el **clorambucilo,** que tiene ácido aminofenilbutírico, poseen actividad alquilante directa y son más selectivos que la mecloretamina; la **ciclofosfamida** es inerte por sí misma debido al grupo de fosfamida cíclica que sustituye al grupo N-metilo, pero en el organismo es transformada en productos activos; un análogo isomérico de la ciclofosfamida es la **ifosfamida.**

2.2. Alquilsulfonatos

El **busulfano** presenta cuatro grupos metileno entre dos grupos sulfonato (fig. 62-2). Su reacción de alquilación presenta cinética S_N2. Reacciona más extensamente con grupos tioles de los aminoácidos y proteínas, pero también lo hace con el nitrógeno N7 de la guanina del ADN, como los demás agentes alquilantes (v. más adelante).

2.3. Nitrosoureas

Aunque la metilnitrosourea tiene cierta actividad citotóxica, ésta aumenta notablemente con sus derivados cloroetilados, como la **cloroetilnitrosourea** (CNU), la

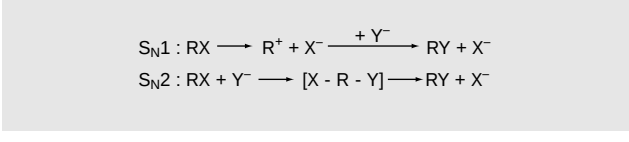


Fig. 62-1. Tipos de reacciones nucleofílicas.

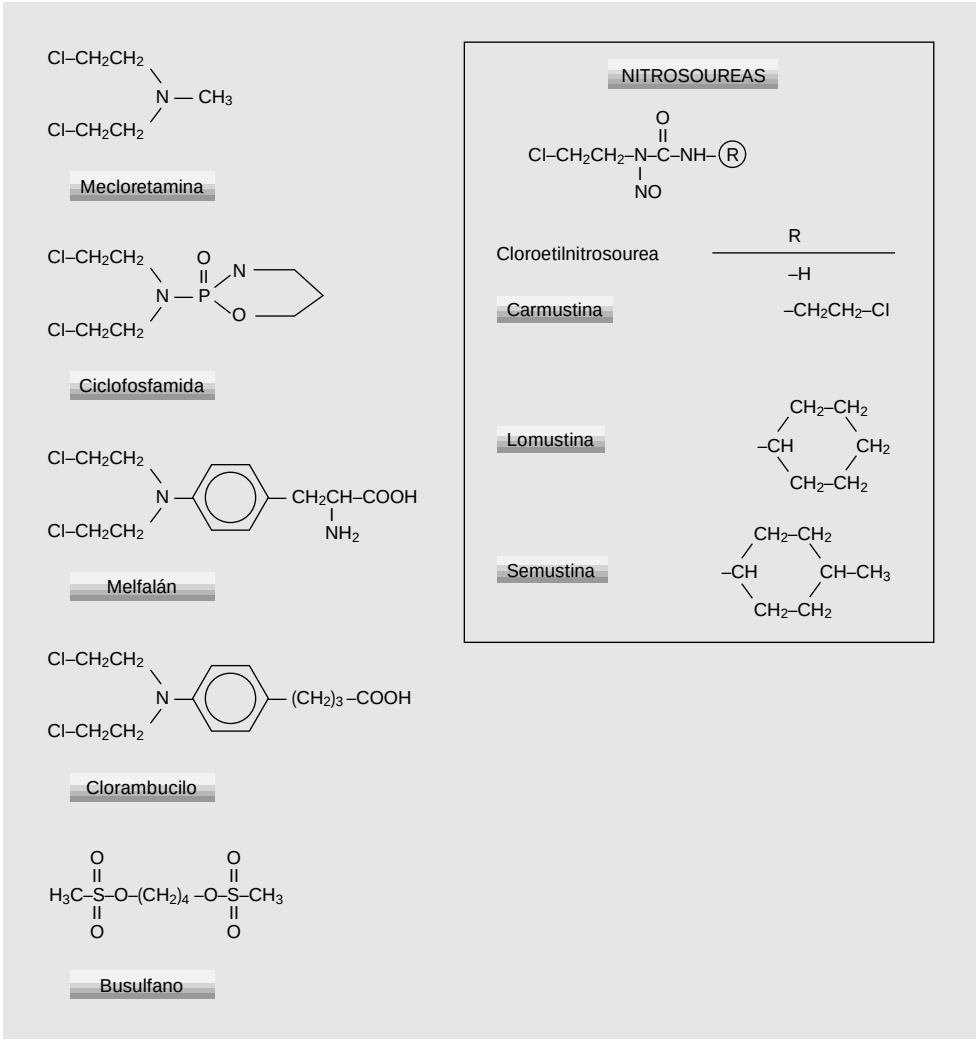


Fig. 62-2. Estructura de agentes alquilantes.

carmustina (bis-CNU o BCNU), la **lomustina** (ciclohexil-CNU o CCNU) y la **semustina** (metil-CCNU) (fig. 62-2). La **estreptozotocina** es una nitrosourea natural producida por levaduras del género *Streptomyces;* derivado suyo semisintético es la **clorozotocina,** que posee un grupo cloroetilo y una molécula de glucosa. Las nitrosoureas se descomponen espontáneamente en varios productos que pueden ser los responsables de la acción citotóxica (v. 9).

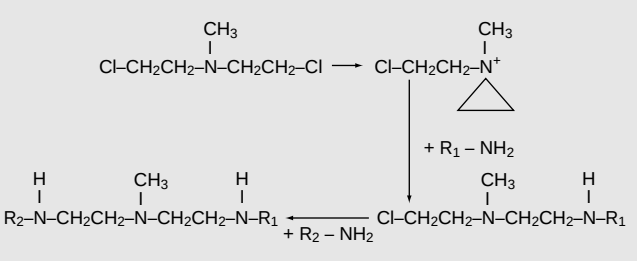


Fig. 62-3. Ejemplo de activación de un agente alquilante (mecloretamina), con formación de un reactivo intermedio, y alquilación posterior de dos grupos amino.

2.4. Etileniminas y metilmelaminas

El **tiotepa** es la trietilenetiofosforamida y la **altretamina** o **hexametilmelamina** es un análogo estructural de TEM que posee tres grupos de metilamina asociados a un anillo triazínico.

2.5. Alquilantes atípicos

Son productos que carecen de grupos cloroetilo, pero pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas biológicas a través de grupos alquilo, imonio, sulfonio y formadores de epóxidos. Entre ellos destacan la **procarbazina** y la **dacarbazina,** que son inertes por sí mismas, pero que en el organismo se transforman, por reacciones muy complejas, en elementos intermedios reactivos con capacidad alquilante (v. 12).

3. Mecanismo general de acción

La acción de los agentes alquilantes es relativamente cicloinespecífica, ya que pueden reaccionar con las células incluso en fase G_0, pero los polinucleótidos de las células son más susceptibles a la alquilación cuando sus estructuras se encuentran en situación de cambio o de desparejamiento durante el proceso de replicación; por lo tanto, la alquilación será más eficaz al final de la fase G_1 y en la fase S. Incluso si la alquilación ocurre en cualquier fase del ciclo, la expresión de la toxicidad resultante se aprecia cuando las células entran en la fase de síntesis (S), impidiéndoles avanzar a través de la fase premitótica.

Aunque son muchos los componentes celulares que sufren el proceso de alquilación (ADN, ARN, proteínas y membranas), la hipótesis más aceptada responsabiliza a la interacción con el ADN como el mecanismo más importante de la actividad antitumoral. Dentro del ADN, y aunque los grupos fosfato pueden interactuar con los agentes alquilantes, son las bases nitrogenadas las más afectadas. De ellas, la posición más activa en relación, por ejemplo, con la mecloretamina o el metilmetanosulfonato, es el nitrógeno 7 (N7) de la guanina. Su alquilación produce importantes cambios en las propiedades químicas de la guanina. La carga positiva generada en el anillo imidazólico lo hace más lábil, favoreciendo la forma de tautómero enólico. Como consecuencia, la guanina puede mostrar preferencia por emparejarse con la timina en lugar de hacerlo con su pareja natural, que es la citosina; puede favorecerse la hidrólisis y sufrir el proceso de despurinación, desestabilizando así localmente el ADN y favoreciendo la escisión de la cadena; finalmente, puede abrirse el anillo imidazólico, lo que también ocasiona la despurinación.

Los agentes alquilantes bifuncionales, como la mecloretamina, presentan la capacidad de reaccionar secuencialmente con los grupos N7 de dos residuos diferentes de guanina en el ADN, produciendo una alquilación bifuncional que se manifiesta en forma de un puente cruzado, bien dentro de una misma hebra de ADN o entre las dos hebras de la doble hélice. Numerosos datos indican que los agentes alquilantes bifuncionales, con algunas excepciones, son mucho más eficaces como antitumorales que los análogos monofuncionales, por lo que se acepta que la bifuncionalidad tiene mayor poder citotóxico que la monofuncionalidad; ésta, en cambio, parece más responsable de la carcinogenicidad y la mutagenicidad. Sin embargo, si la alquilación monofuncional es abundante y favorece fracturas del ADN en muchos sitios, llega a tener también actividad citotóxica.

Además de la posición N7 de guanina, algunos agentes alquilantes, como las nitrosoureas, pueden alquilar la posición O6 de la guanina, originando productos mutágenos; también la N3 de la adenina y, en menor grado, N3 de guanina, N1 y N7 de adenina, N3 y O6 de timina, y N3 de citosina pueden comportarse como grupos reaccionantes.

Puede haber también alquilación en bases del ARN, en posiciones similares a las descritas para el ADN. La interacción con enzimas y otras proteínas, tanto por reacciones alquilantes como por otras reacciones propias de los diversos compuestos, también pueden contribuir a la acción citotóxica.

3.1. Mecanismos de resistencia

Uno de los mecanismos responsables de la aparición de resistencias a los agentes alquilantes puede ser el incremento en la capacidad celular de reparar el ADN dañado, por ejemplo, retirando los nucleótidos alquilados y sustituyéndolos por nucleótidos normales. Este mecanismo puede explicar también la resistencia cruzada que aparece entre agentes alquilantes de naturaleza distinta. Otros mecanismos propuestos son la disminución de la penetración del fármaco en la célula, el incremento en el contenido intracelular de grupos tiol, capaces de inactivar al compuesto alquilante, o una facilitación de los mecanismos de degradación.

4. Acciones citotóxicas comunes

La toxicidad más frecuente y la que más limita la dosis que se puede administrar es sobre la médula ósea; pero sus características en cuanto a tipo de células más afectadas, iniciación, duración y velocidad de recuperación de la depresión medular, etc., son muy distintas según el agente alquilante que se emplee, como se detallará en cada caso.

Producen también con frecuencia atrofia del tejido reproductor, con oligospermia e incluso aplasia germinal en los varones, y amenorrea en las mujeres. Ambas afectaciones son reversibles (v. tabla 61-2).

El riesgo de teratogenia es claro aunque no constante cuando se administran en el primer trimestre del embarazo e inferior al originado por antimetabolitos del tipo de los análogos del ácido fólico. No hay riesgo durante el segundo y el tercer trimestres.

En administraciones prolongadas, los agentes alquilantes muestran capacidad carcinógena, tanto más cuanto mayor sea la duración del tratamiento. El cáncer secundario más frecuente es la leucemia aguda, pero pueden surgir otros. La terapéutica combinada de varios fármacos, o de éstos con radioterapia, puede elevar el riesgo de inducción tumoral (v. tabla 61-2).

La toxicidad pulmonar en forma de fibrosis pulmonar puede ser causada por diversos alquilantes; los más peligrosos en este sentido son las nitrosoureas, sobre todo en dosis altas, pero pueden producirla también el busulfano, la ciclofosfamida, el melfalán y el clorambucilo. Parece que se debe a la citotoxicidad directa del epitelio pulmonar, en el que se desarrollan alveolitis y fibrosis.

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes, aunque su intensidad y forma de aparición varían mucho según

los enfermos. En el caso de la ciclofosfamida aparecen de manera diferida.

Existen otras reacciones adversas menos frecuentes o más específicas de un producto determinado, que se indicarán en cada caso.

5. Ciclofosfamida e ifosfamida

Son agentes alquilantes bifuncionales (fig. 62-4). La ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida, de la que difiere en la localización de uno de los grupos cloroetilo, que pasa a asociarse al nitrógeno del anillo oxazafosforino. Su espectro de actividad antitumoral es algo diferente.

5.1. Propiedades y características farmacocinéticas

Ambas mostazas son profármacos que en el organismo se convierten en productos con actividad citotóxica alquilante mediante el sistema de oxidasas mixtas P-450-dependientes (fig. 62-4). La ciclofosfamida se transforma en 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCF) y aldofosfamida, la cual produce espontáneamente acroleína y deja libre la mostaza fosforamida, que posee alta capacidad alquilante. Además, la aldofosfamida produce, por oxidación enzimática, carboxifosfamida y mostaza nornitrógeno. No está clara la contribución relativa de cada metabolito activo, pero parece que la carboxifosfamida y la mostaza nornitrógeno carecen de actividad alquilante en condiciones fisiológicas. Los principales efectos alquilantes y citotóxicos se deben a la 4-OHCF y a la mostaza fosforamida.

En el caso de la ifosfamida, la separación espacial de los dos grupos cloroetilo se ajusta mejor a la distancia entre las hebras de ADN para producir puentes de cruzamiento; pero este mismo hecho retrasa la activación oxidativa en el anillo de la molécula, que se transforma en 4-hidroxiifosfamida y aldoifosfamida; ésta produce la mostaza isofosforamida y la acroleína. Debido a este retraso, pueden actuar otras vías metabólicas oxidativas que originan metabolitos alquilantes y cloroacetaldehído con capacidad neurotóxica.

La acroleína acumulada en la vejiga urinaria es la responsable de la producción de cistitis hemorrágica no bacteriana, de gran incidencia sobre todo con la ifosfamida. Se evita mediante la coadministración de compuestos ricos en grupos -SH, entre los que destaca el mercaptoetanosulfonato sódico o **mesna,** que en la actualidad se administra junto con ifosfamida; el mesna se elimina completamente por la orina.

La biodisponibilidad de la ciclofosfamida por vía oral es superior al 75 % y la de la ifosfamida es del 100 %. Ambas se unen muy poco a proteínas plasmáticas y tienen una semivida de terminación muy variable, entre 4 y 14 horas, pero como su actividad depende de sus diversos metabolitos, reviste mayor importancia la farmacocinética de éstos. Menos del 20 % de la ciclofosfamida y la ifosfamida se elimina como tal por el riñón, pero en caso de insuficiencia renal aumenta la semivida de eliminación

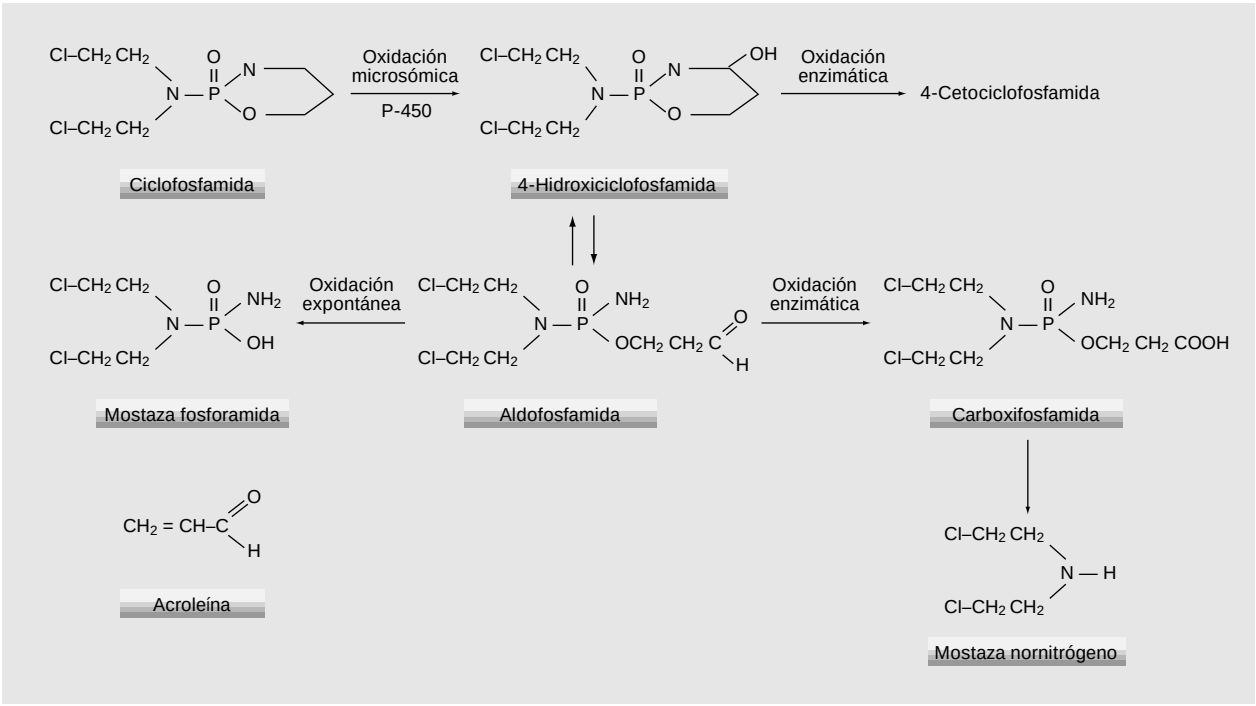


Fig. 62-4. Metabolismo y activación de la ciclofosfamida.

de ambas, si bien no se aprecia una clara influencia sobre la actividad citotóxica. La ciclofosfamida atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la ifosfamida.

Se ha detectado la existencia de polimorfismo genético en la formación de carboxifosfamida; los carboxiladores lentos pueden tener una deficiencia en aldehídooxidasa, producen menos carboxifosfamida y más mostaza fosforamida.

5.2. Reacciones adversas

Ambas producen toxicidad aguda en forma de náuseas y vómitos; la ciclofosfamida puede ocasionar reacciones anafilactoides, borrosidad de visión y confusión; la ifosfamida puede ocasionar nefrotoxicidad (diferente de la cistitis, no controlable con mesna) y acidosis metabólica. Como toxicidad diferida destaca la depresión de médula ósea, pero es más fácilmente reversible que con otros agentes alquilantes y afecta en menor grado las plaquetas; producen cistitis hemorrágicas controlables con mesna, alopecia, disminución de la secreción de hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia. La ciclofosfamida puede originar infertilidad temporal, teratogenia, infiltrados pulmonares y, en administración crónica, cáncer de vejiga. Con la ifosfamida destaca un cuadro encefalopático en forma de somnolencia, alucinaciones, borrosidad de la visión y coma; es también teratógena.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

Como antineoplásica, la ciclofosfamida es particularmente útil por su amplio espectro de acción, la facilidad de administración y el rango amplio de dosis que se puede utilizar. De ahí que su empleo sea extenso, principalmente en combinación con otros fármacos. Es muy útil en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, en el linfoma de Burkitt y en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. En combinación se emplea en otros muchos tipos de cáncer. El régimen de administración es muy variado; son dosis pequeñas las dosis de 2-3 mg/kg por vía oral o IV; pueden usarse 4-8 mg/kg IV durante 6 días, seguidos como dosis oral de mantenimiento por 1-5 mg/kg/día, o bien 3-5 mg/kg IV, 2 veces por semana, o 10-15 mg/kg IV cada 7-10 días. En ocasiones se prefiere una dosis única y muy alta de 30 mg/kg, o una dosis de 40-50 mg/kg IV en infusión durante 2-5 días.

Como inmunodepresora, véase capítulo 23.

La ifosfamida se emplea sola o asociada con otros fármacos en diversos tumores sólidos, sarcoma de tejidos blandos, tumores pulmonares, cáncer de ovario y testículo, y cáncer de cuello y de mama. La dosis suele ser de 5-8 g/m^2 repetida 3 o 4 veces por semana, inyectando cada dosis en infusión IV diluida en 3 l de solución salina o glucosada a lo largo de 24 horas, o bien en dosis fraccionadas de 1,2-2,5 g/m^2/día durante 3-5 días. Los cursos de quimioterapia se repiten cada 3-4 semanas.

El mesna se administra como bolo IV en una dosis, igual al 20 % de la de ifosfamida, a las 0, 4 y 8 horas de inyectar cada día la ifosfamida; si el mesna se da por vía oral, la dosis ha de ser el 40 % de la de ifosfamida.

6. Clorambucilo

Se absorbe bien por vía oral, alcanzándose la $C_{máx}$ en 1 hora. Produce un metabolito activo alquilante, la mostaza fenilacética, cuyo nivel máximo aparece a las 2-4 horas. La $t_{1/2\beta}$ de ambos productos es de 1,5 y 2,5 horas respectivamente.

Su acción mielodepresora es moderada, gradual y reversible. Puede producir atrofia gonadal y es carcinógeno.

Su indicación principal es la leucemia linfocítica crónica y la macroglobulinemia de Waldenström. Puede ser útil en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas.

La **butionina sulfoximina** (BSO) depleciona las células de glutatión por inhibir la enzima γ-glutamilcisteína-sintetasa. Al ser el glutatión un elemento destoxicante de los agentes alquilantes, la BSO puede sensibilizar las células malignas frente a diversos agentes alquilantes para los que se haya desarrollado resistencia por incremento de la síntesis de glutatión. Se está ensayando en el tratamiento con melfalán y clorambucilo. Se administra por vía IV, 6 dosis de 1.500-3.000 mg/m^2 cada 12 horas; el agente alquilante se administra 1 hora después de la quinta dosis de BSO. Puede producir náuseas y vómitos.

7. Mecloretamina

Es la primera mostaza nitrogenada en que se descubrió aplicación antineoplásica. Por su gran reactividad química resulta irritante, por lo que se debe administrar siempre por vía IV. Se transforma con gran rapidez en el plasma y en los tejidos.

Es fuertemente tóxica; produce náuseas y vómitos, mielodepresión que afecta los leucocitos y las plaquetas, fenómenos de hipersensibilidad dérmica, alteraciones gonadales, neurotoxicidad con fenómenos de excitación del SNC, fenómenos de irritación vascular y tisular (si hay extravasación, puede ser controlada con tiosulfato sódico).

A pesar de su acción irritante, continúa teniendo gran valor en utilización combinada en la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, meduloblastoma, micosis fungoide y neuroblastoma.

8. Melfalán

Se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50-80 % y un $t_{máx}$ muy variable, que puede llegar a ser de 8 horas. En parte se elimina por las heces y en parte por la orina. La semivida es de unas 2 horas.

La principal reacción adversa es la mielotoxicidad, principalmente plaquetaria. Puede producir infiltrados y fibrosis pulmonar, y puede ser carcinógeno.

Las aplicaciones terapéuticas principales son el mieloma, en combinación con otros fármacos, y el cáncer de ovario.

9. Nitrosoureas

9.1. Mecanismo de acción

Se descomponen espontáneamente en productos que son responsables de la acción citotóxica: iones cloroetil-

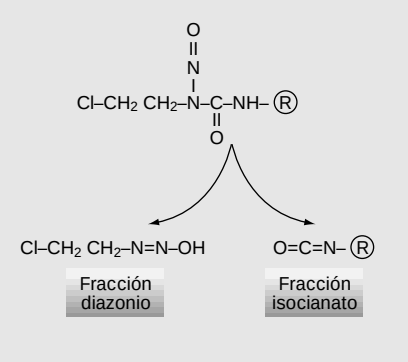


Fig. 62-5. Activación de las nitrosoureas.

diazonio y cloroetilcarbonio, por un lado, e isocianato, por el otro (fig. 62-5); los primeros tienen capacidad de alquilar grupos cloroetilo sobre unidades de citidilato y guanilato del ADN, y el isocianato también puede carbamoilar proteínas enzimáticas relacionadas con la duplicación y reparación del ADN y síntesis del ARN; aunque esta acción no parece esencial para la actividad antitumoral, ya que la estreptozotocina no la posee, en cambio puede ser causa de efectos tóxicos.

9.2. Características farmacocinéticas

Sus características químicas diferenciales se han expuesto en 2.3. Destacan por su liposolubilidad, por lo que se absorben bien por vía oral y atraviesan la BHE. La carmustina, sin embargo, no se administra por vía oral porque se distribuye y metaboliza con gran rapidez. Se metabolizan en abundancia: además de originar los iones activos anteriormente señalados, la carmustina es inactivada por desnitrosación, reacción activada por fármacos inductores como el fenobarbital; la lomustina y la semustina son hidroxiladas en su anillo ciclohexilo, pero el metabolito hidroxilado mantiene actividad. La cinética de la carmustina por vía IV es biexponencial, con una $t_{1/2\alpha}$ de 6 min y una $t_{1/2\beta}$ de 68 min. En el LCR se observan concentraciones que son el 15-30 % de las plasmáticas, así como concentraciones elevadas de los metabolitos activos de la lomustina y la semustina. La estreptozotocina se administra por vía parenteral y presenta una semivida de 15 min.

9.3. Reacciones adversas

Todas las nitrosoureas destacan por la mielotoxicidad de tipo diferido que compromete principalmente las plaquetas y los leucocitos: aparece a las 3-4 semanas de su administración y puede durar 2-3 semanas; la trombocitopenia puede iniciarse antes y suele ser más intensa que la leucopenia. Cuando se administran con intervalos de 6 semanas, puede ocurrir que la recuperación no sea completa antes de dar la dosis siguiente y que sea preciso reducirla.

Producen también con frecuencia náuseas y vómitos. Pueden originar toxicidad renal, fibrosis pulmonar irreversible, lesión hepática reversible, irritación local (en inyección IV) y reacciones neurológicas. La carmustina y la semustina tienen capacidad mutágena y carcinógena.

La estreptozotocina difiere radicalmente por su tropismo tisular. Afecta de manera específica las células β del páncreas y de ahí deriva su utilización clínica. Además, produce con frecuencia lesiones renales, hepáticas, reacciones locales, náuseas y vómitos; en cambio, afecta escasamente la médula ósea.

9.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la enfermedad de Hodgkin, en otros linfomas y mielomas, generalmente en combinación con otros productos o como fármacos alternativos; en las leucemias meníngeas y en tumores cerebrales primarios o metastásicos, por su capacidad de atravesar la BHE y en otros tumores sólidos, como productos de segunda fila. La carmustina se administra IV a dosis de 100-200 mg/m^2 en infusión de 1-2 horas. La dosis habitual de lomustina es de 130 mg/m^2 y la de semustina es de 200 mg/m^2, ambas en dosis única por vía oral. No se deben administrar de nuevo hasta pasadas 6 semanas.

10. Busulfano

Se caracteriza por su acción específica sobre la médula ósea y, dentro de ella, por una relativa selectividad por la serie granulocítica. A dosis altas afecta también las plaquetas y los leucocitos.

Se absorbe bien por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 2-3 horas. Se metaboliza extensamente. Se emplea en la leucemia mielocítica crónica, en la fase estable, pero no sirve ni en la mielocítica aguda ni en las fases agudas de la crónica; las dosis varían según la gravedad de la enfermedad: 2-8 mg/día hasta que remite.

Las reacciones adversas más constantes son las derivadas de la mielodepresión. Pueden aparecer, además, náuseas, vómitos, infiltración y fibrosis pulmonar, alopecia, azospermia y amenorrea, alteraciones cromosómicas y teratogenia.

11. Tiotepa y altretamina

El tiotepa actúa como agente alquilante; por su gran lipofilia penetra con rapidez en el SNC. Aunque es activo en diversos tipos de tumores, su uso en la práctica se limita a la aplicación intracavitaria del cáncer superficial de vejiga, en dosis de 30-60 mg, y en ocasiones en el tratamiento de efusiones malignas. Su principal toxicidad es la mielodepresión, incluso cuando se aplica intravesicalmente.

La altretamina ejerce una acción citotóxica relacionada con algún producto intermedio obtenido a partir de los grupos metilo.

Se absorbe de manera muy variable por vía oral y sufre intensa metabolización microsómica con formación de productos N-desmetilados poco activos. Su semivida es de 5 a 10 horas.

Provoca con frecuencia náuseas y vómitos, y depresión de médula ósea con leucopenia. Produce neurotoxicidad en forma de letargia, depresión, a veces alucinaciones, además de neuropatía periférica (parestesias y pérdida de reflejos propioceptivos); para algunos autores, la neurotoxicidad mejora con piridoxal.

Su mayor eficacia se aprecia en el cáncer de ovario, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el cáncer de mama y algunos linfomas.

Cuando se utiliza como agente único, la dosis es de 260 mg/m^2/día durante 14-21 días, con descanso de una semana, repitiendo varios ciclos. En asociación, las dosis son menores.

12. Alquilantes atípicos

12.1. Procarbazina

La actividad de la procarbazina se debe a su transformación metabólica en productos intermedios con capacidad alquilante y en radicales libres; la transformación se produce en el hígado y requiere el sistema de oxidasas y citocromo P-450 (fig. 62-6 A). Particular importancia en la actividad citotóxica parece que tienen el derivado azo y sus derivados metilazoxi y bencilazoxi. El derivado azo aparece pocos minutos después de la administración de procarbazina. Como consecuencia, los productos alteran el ADN y son los responsables de la actividad citotóxica, mutágena, carcinógena y teratógena. Es frecuente observar translocaciones de cromátidas e inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Tras su administración IV, la procarbazina desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de 7 min. El derivado azo alcanza la $C_{máx}$ en 10-20 min, seguido de los isómeros metilo y bencilazoxi; tanto el metabolito azo como sus metabolitos aparecen en el cerebro a los 10-30 min. Los fármacos inductores del metabolismo aceleran la transformación de la procarbazina.

Sus principales reacciones adversas agudas son náuseas y vómitos, y depresión del sistema nervioso (confusión y somnolencia) cuando se da por vía IV. De forma diferida aparecen depresión de médula ósea, estomatitis y neuropatías periféricas. Produce hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa (v. cap. 9); es también inhibidora de la MAO, por lo que puede dar reacciones tiramínicas como las descritas en el capítulo 32. Son importantes sus acciones esterilizante, mutágena, carcinógena y teratógena.

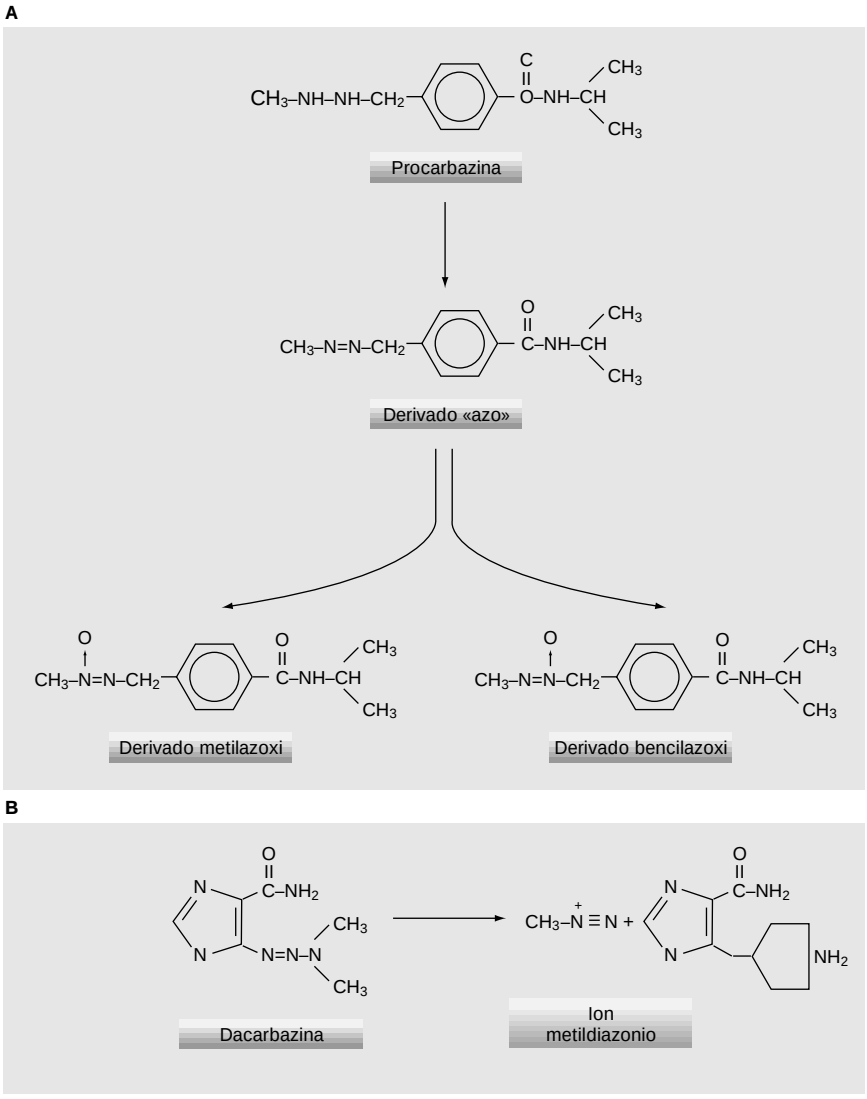


Fig. 62-6. Activación de la procarbazina y la dacarbazina.

En combinación con otros antineoplásicos es uno de los más activos en la enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, tumores cerebrales y carcinoma pulmonar de células pequeñas. La dosis por vía oral es de 2-4 mg/kg/día durante la primera semana, aumentando a 4-6 mg/kg/día hasta conseguir la máxima respuesta o hasta que la toxicidad la hace intolerable. En dosis de mantenimiento es de 1-2 mg/kg/día.

12.2. Dacarbazina

Sintetizada inicialmente como producto que podía interferir en la síntesis de bases púricas, su mecanismo de acción resultó seguir otro camino; en el microsoma hepático y a través de procesos oxidativos, origina productos intermedios que liberan el ion metildiazonio con actividad alquilante de los ácidos nucleicos (fig. 62-6 B).

Se absorbe parcialmente por vía oral, pero se administra normalmente por vía IV. Origina metabolitos citotóxicos que se eliminan por riñón en el 30-50 %. Su semivida plasmática es de 3-5 horas. Entre las reacciones adversas destacan náuseas y vómitos, diarrea, reacciones anafilácticas, sensación febril o cuadro seudogripal. De forma diferida se produce depresión de la médula ósea, aunque suele ser de intensidad moderada; en ocasiones aparecen alopecia, toxicidad hepática, neurotoxicidad y alteraciones dermatológicas. Es alto su índice de carcino-genicidad y teratogenicidad.

Se emplea en el tratamiento del melanoma y, en menor grado, en la enfermedad de Hodgkin. La dosis es de 3,5 mg/kg/día IV durante 10 días. A veces se recurre a la vía intraarterial: 250 mg/m^2/día durante 5 días, en melanomas de pelvis o región maxilofacial.

Un derivado suyo es la **temozolamida** que está siendo evaluada para el tratamiento de tumores cerebrales, melanoma y otros tumores. En el organismo se convierte en un metabolito activo, la monometil-triazenoimidazol-carboxamida. Se administra por vía oral a la dosis 150 a 200 mg/m^2/día durante 5 días. Puede desarrollar alteraciones hematológicas, gastrointestinales, alopecia e hiperglucemia.

II. CISPLATINO

1. Características químicas

El **cisplatino** es el compuesto inorgánico *cis*-diaminodicloroplatino en el que el platino se encuentra en estado de oxidación +2, es decir, tiene cuatro enlaces dirigidos hacia las cuatro esquinas de un cuadrado en cuyo centro se encuentra el átomo metálico, formándose así un complejo planar (fig. 62-7).

El platino forma enlaces covalentes, por lo que sus reacciones se asemejan en cierto modo a las reacciones de sustitución del carbono, especialmente a las reacciones de alquilación.

En el ambiente acuoso de la solución del cisplatino, como se encuentra en los líquidos orgánicos, el platino

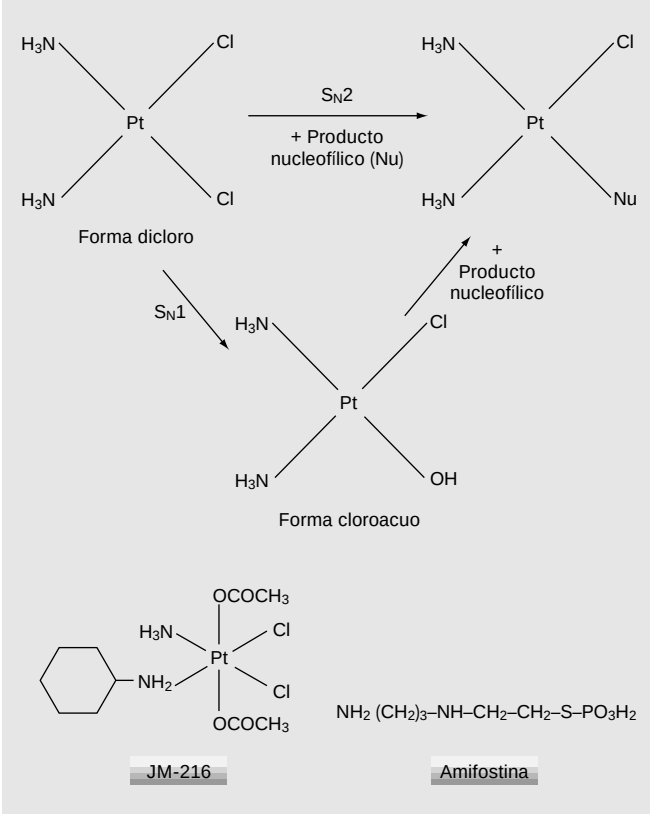


Fig. 62-7. Formas activas del cisplatino.

debe formar enlace covalente con el H_2O, que sustituye así a un Cl^-, formándose un derivado «acuo». En la concentración de Cl^- que existe en el plasma, el cisplatino se puede encontrar en varias formas: dicloro, cloroacuo (clorohidroxi) y diacuo (dihidroxi) e incluso se pueden formar dipolímeros. Cualquiera de estas formas tienen capacidad para reaccionar con los productos nucleofílicos que se encuentran en las células (fig. 62-7). La reacción directa puede ser importante sólo para los grupos biológicos tio, mientras que los grupos amino reaccionan sólo a través del compuesto acuo.

2. Mecanismo de acción

Actúa de manera preferente sobre las bases del ADN, en particular con el N7 de la guanina debido a su gran nucleofilia, al igual que lo hacen los agentes alquilantes. Además, se comporta como un agente bifuncional produciendo enlaces o puentes cruzados entre las dos hebras del ADN, lo cual implica una profunda modificación en la estructura y función del ADN; también parece que se forman puentes cruzados entre moléculas de guanina pertenecientes a la misma hebra e, incluso, entrecruzamientos entre moléculas de ADN y proteínas. Como consecuencia se produce una fuerte inhibición en la síntesis de ADN.

La tiourea y otros compuestos tioles presentan avidez por el platino y son capaces de desplazarlo de su fijación al ADN, formando complejos estables e irreversibles. De acuerdo con ello parece que se comportan como agentes de «rescate», disminuyendo la acción citotóxica del cisplatino.

3. Características farmacocinéticas

El cisplatino se administra por vía IV en solución que debe tener suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco. Dentro del plasma, la elevada concentración de Cl^- impide en gran parte la «acuización» del producto expuesta en la figura 62-7. Asimismo, el cisplatino se une también a proteínas, mediante enlaces covalentes, lo cual puede significar la pérdida irreversible de la actividad biológica. A las células de los tejidos pasan las formas dicloro, clorohidroxi y dihidroxi señaladas en el apartado 1.

La concentración plasmática disminuye inicialmente con rapidez como consecuencia de su paso a los tejidos y de la excreción renal, con una semivida de 10-40 min. Luego, la concentración plasmática puede aumentar como consecuencia de la creciente unión a proteínas, hasta que vuelve a disminuir lentamente con una larga semivida de 1-5 días, quizá como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente, el platino alcanza elevadas concentraciones en el riñón (20-45 %), lo que puede contribuir a la acción nefrotóxica del fármaco; se fija también en piel, hueso y músculo; atraviesa escasamente la BHE. Se elimina principalmente por el riñón en las primeras horas (15-60 %), siguiendo después una excreción lenta durante varios días. En pequeña proporción es excretado también por bilis y saliva.

4. Reacciones adversas

La más llamativa es la acción nefrotóxica, que afecta los túbulos proximales y distales; la lesión se parece en parte a la que produce el Hg. La toxicidad aparece con dosis de 2 mg/kg o 50-75 mg/m^2, pero se puede evitar mediante abundante hidratación del paciente y diuresis osmótica con manitol. La intensidad de la lesión guarda relación con la dosis; a veces puede ser irreversible. Desde el punto de vista funcional se aprecia una disminución del aclaramiento de creatinina (mayor que el que corresponde al moderado aumento de BUN y creatinina en plasma), y una marcada pérdida de Mg que puede originar un cuadro agudo de hipomagnesemia que exige su reposición.

Las náuseas y los vómitos que produce durante varias horas son de extraordinaria intensidad y exigen la administración abundante de poderosos antieméticos, debiéndose iniciar incluso antes de comenzar la infusión de cisplatino. Aparecen también ototoxicidad, neuropatía periférica, depresión de médula ósea, hemólisis y reacciones anafilácticas.

5. Aplicaciones terapéuticas

El cisplatino es particularmente útil en el carcinoma de testículo y de ovario, en combinación con otros productos. Tiene cierta actividad en otros carcinomas, como el de células pequeñas del pulmón, estómago, coriocarcinoma, vejiga urinaria, mama, corteza suprarrenal, cuello uterino, útero, cabeza y cuello, pulmón, linfoma no hodgkiniano y osteosarcoma. Si se da solo, se administra a la dosis de 100 mg/m^2; puede hacerse de una vez o repartido en 5 días, repitiéndose los ciclos cada 3 semanas. Si se da en combinación con otros antineoplásicos, la dosis puede reducirse a 20-30 mg/m^2.

6. Derivados con platino y protectores

Se ha realizado un extraordinario esfuerzo por encontrar nuevos derivados de platino que mejoren el espectro del cisplatino, o reduzcan su toxicidad, o venzan la resistencia *de novo* o adquirida que frecuentemente aparece con este fármaco. Se han obtenido derivados de segunda y tercera generación que difícilmente superan la prueba de la eficacia clínica. Uno que mejora la toxicidad del cisplatino es el carboplatino, utilizado ya en la clínica.

El **carboplatino** es el *cis*-diamino-[1,1-ciclobutanodicarboxilato]-platino, que sufre hidrólisis inicial para formar un derivado monoacuo y, por lo tanto, una forma monofuncional de reacción con el ADN. Se forman puentes de cruzamiento intrahebra e inhibición de la síntesis de ADN. Es muy útil en el carcinoma de ovario y se utiliza también en el neuroblastoma, leucemias refractarias y cáncer de vejiga, cerebro, mama, testículo, cabeza y cuello, endometrio, cuello y laringe.

Se elimina sin modificar por orina en el 60-70 % y su $t_{1/2}$ es de 2,5-6 horas; es preciso reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

Presenta menor neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, pero en cambio parece que tiene mayor mielotoxicidad diferida, que limita la dosis indicada. Se elimina completamente por vía renal. La dosis habitual es de 360 mg/m^2 administrada una vez cada 4 semanas; aunque puede ser útil en pacientes tratados previamente con cisplatino, han aparecido resistencias cruzadas.

Han suscitado ciertas esperanzas, aunque aún muy problemáticas, los compuestos platino (IV) ormaplatino, iproplatino, JM-216 y oxaliplatino. El **JM-216** presenta buena absorción oral y parece que vence la resistencia al cisplatino causada por problemas de transporte celular. Su perfil toxicológico es más parecido al del carboplatino. El **oxaliplatino** carece de toxicidad renal y hematológica y presenta actividad en el cáncer colorrectal; produce neuropatía de carácter sensorial.

Se ha recurrido también a utilizar fármacos que protejan a los tejidos de la toxicidad del cisplatino. El único aceptado hasta la actualidad para uso clínico es la **amifostina,** un compuesto sulfhidrilo orgánico. En el organismo es metabolizada y captada como un metabolito tiol por los tejidos normales y no por los tumorales. Son va-

rios los mecanismos que pueden contribuir a su efecto protector: reducción de la formación de radicales reactivos de oxígeno, inactivación de radicales por interacción directa y donación de protones al ADN lesionado por causa de estos radicales. Ciertamente protege parcialmente de la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad.

Se absorbe parcialmente por vía oral y se metaboliza por completo en el organismo. Ella misma tiene cierta toxicidad: náuseas y vómitos, e hipotensión que requiere una administración muy lenta. La dosis es 910 mg/m^2, 30 min antes de iniciar la medicación con un derivado de platino.

III. ANTIBIÓTICOS

1. Antraciclinas

1.1. Características químicas

El primer antibiótico de esta serie con actividad citotóxica fue la **daunorrubicina,** obtenida del *Streptomyces peucetius;* su derivado 14-hidroxilado, la **doxorrubicina,** fue obtenido de una mutante (var *peucetius*) y mostró mayor y más extensa actividad biológica. Posteriormente se han obtenido otros derivados: **epirrubicina, idarrubicina, pirarrubicina** y **zorrubicina.** Están constituidos por un compuesto de estructura tetracíclica, de carácter cromóforo, unido por enlace glucosídico a un aminoazúcar, la *daunosamina* (fig. 62-8). Las pequeñas diferencias estructurales son suficientes para que presenten propiedades y espectro antitumoral diferentes. La desmetoxilación de la idarrubicina incrementa fuertemente su lipofilia y su penetrabilidad en las células, siendo 10 veces más citotóxica.

1.2. Mecanismo de acción

Se han descrito múltiples acciones biológicas de las antraciclinas, cuya contribución a las acciones antineoplásica y citotóxica fundamentales puede ser variable. Destaca su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. Esta acción modifica las propiedades del ADN, pero por sí misma no es suficiente para ejercer su acción letal. Una de las acciones que actualmente se considera crítica es la inhibición de la topoisomerasa II (topo II). Las antraciclinas se fijan al complejo binario ADN-topo II formando un complejo ternario, de gran estabilidad, que facilita la rotura irreversible tanto de cadenas sencillas como de cadenas dobles de ADN (v. cap. 61, IV, 1). De hecho, células en las que una mutación provoca una alteración de la topo II *(at-mdr)* se hacen resistentes a las antraciclinas (y a otros antineoplásicos, originando así una de las formas de resistencia múltiple, como después se comentará); por el contrario, células con aumento de los niveles de topo II se vuelven hipersensibles a estos antibióticos.

Además, las antraciclinas forman radicales libres semiquinónicos por reducción enzimática; estos radicales libres pueden afectar el ADN por procesos de alquilación o pueden provocar la peroxidación de lípidos celulares no saturados, que represente la lesión de la célula. Esta acción, sin embargo, posiblemente contribuya más a la acción cardiotóxica de las antraciclinas que a la acción antineoplásica. Las antraciclinas también pueden alterar la membrana, inhibir la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibir diversas enzimas relacionadas con el ADN y el ARN: polimerasas, helicasas y enzimas reparadoras.

1.3. Características farmacocinéticas

La doxorrubicina se absorbe mal por vía oral y atraviesa mal la barrera hematoencefálica; el 70 % se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza extensamente, uno de cuyos metabolitos, el doxorrubinol, es más cardiotóxico y menos antitumoral que la doxorrubicina. Ambos se eliminan por bilis en el 40-50 % y por la orina en el 5 %. La $t_{1/2}$ es de 18-30 horas.

La farmacocinética de la daunorrubicina es parecida, originando también un metabolito activo, el daunorrubicinol; por la orina se eliminan entre el 15 y el 25 % y sus $t_{1/2}$ son de 18-20 y de 25-30 horas, respectivamente. La epirrubicina se absorbe por vía oral en el 20-30 %, se elimina por orina en el 10 % y la $t_{1/2}$ es de 30-40 horas. La idarrubicina y su metabolito activo, el idarrubicinol, atraviesan algo mejor la barrera hematoencefálica y sus $t_{1/2}$ son de 13-26 y 38-60 horas, respectivamente.

1.4. Reacciones adversas

Su toxicidad es parecida. Inicialmente aparecen náuseas y vómitos, diarrea, signos de irritación local, sobre todo si hay extravasación, estomatitis y alopecia. La mielodepresión alcanza su mayor grado durante la segunda semana, afectando en mayor proporción la serie blanca que la roja o las plaquetas. Existe una sinergia o sensibilidad entre antraciclinas y radiaciones, incrementando la toxicidad en órganos aunque no hayan sido irradiados directamente.

Una toxicidad muy específica afecta el corazón, que se presenta de dos formas: *a)* la aguda producida por una dosis, con alteraciones ECG caracterizadas por cambios de la onda T y del intervalo ST, y presentación de arritmias; pueden llegar a producir también un síndrome de pericarditis-miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca congestiva y *b)* la crónica, que depende de la acumulación de dosis sucesivas y que afecta específicamente el miocardio: la lesión miocárdica origina una insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento con digitálico. El riesgo de cardiotoxicidad es similar para todos los compuestos; aumenta cuando la dosis total de doxorrubicina y daunorrubicina supera los 550 mg/m^2 y es aún mayor si se

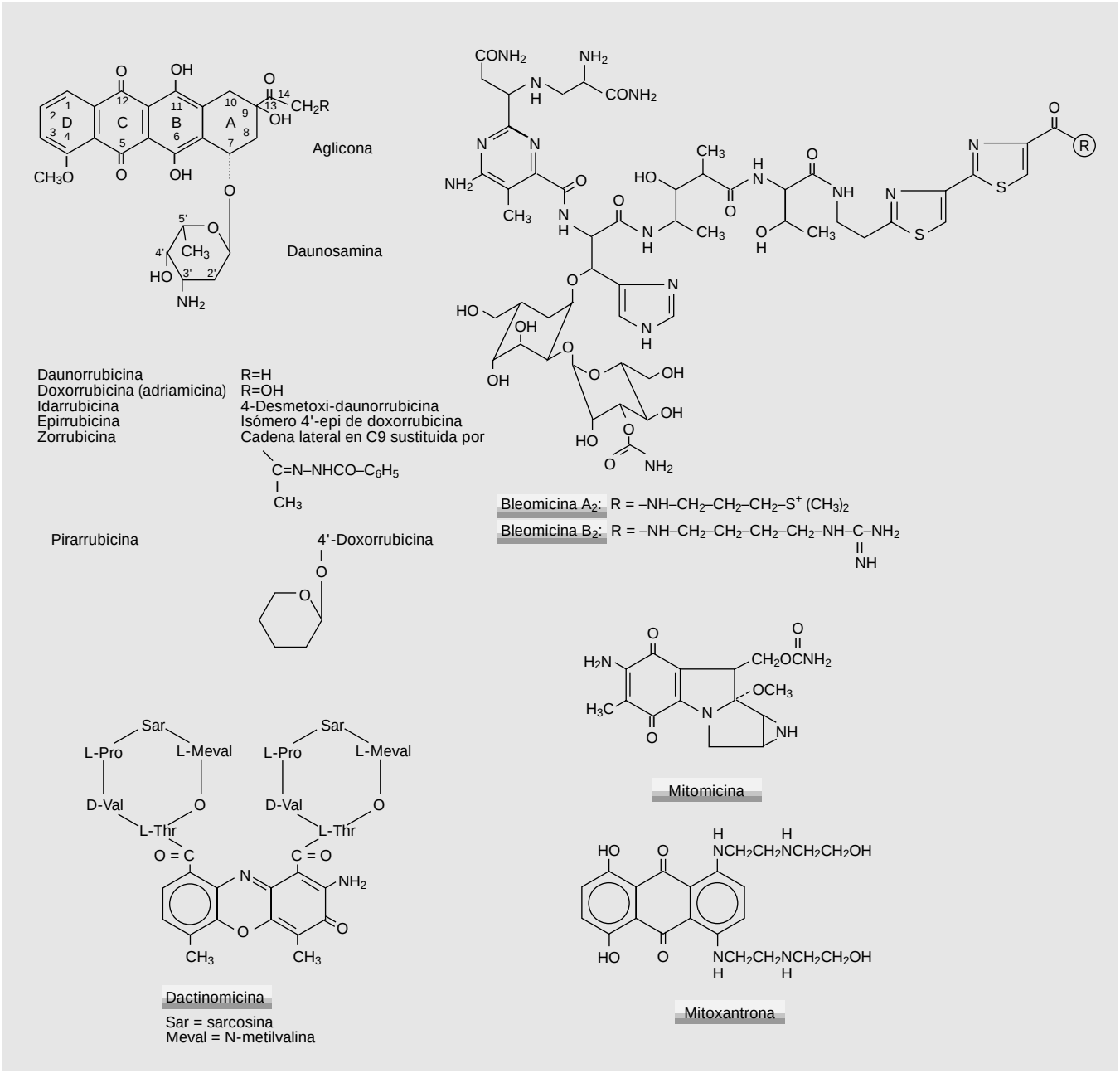


Fig. 62-8. Estructura de antibióticos con actividad antineoplásica.

asocia radioterapia o cuando existe previamente cardiopatía, o en edades extremas (niñez y ancianidad).

El riesgo disminuye si se administran las dosis con un ritmo semanal, o en infusión continua, o en asociación con el **desrazoxano.** Se trata de un producto quelante intracelular que impide que el Fe intervenga en la transferencia de un electrón desde la doxorrubicina hasta el oxígeno molecular para generar radicales libres de oxígeno; con ello disminuye la toxicidad cardíaca sin alterar la actividad antitumoral. Se administra a la dosis de 500 mg/m^2 por cada 50 mg/m^2 de doxorrubicina, por vía IV 30 min antes del antibiótico. Puede provocar leucopenia ligera e hipotensión; su $t_{1/2}$ es de 2-4 horas y se elimina por orina sin modificar el 35-50 %.

La forma de antraciclinas en *liposomas* intenta focalizar el sitio de acción, restringiendo su penetración en las células cardíacas y preservándola en otros tejidos (médula ósea, hígado, bazo y ciertos tumores).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Las antraciclinas se caracterizan por su amplio espectro; con mucho, es la doxorrubicina la más empleada. Su actividad es máxima en leucemias aguda linfocítica y no linfocítica, cáncer de mama, pulmón (células pequeñas), linfomas, mieloma, neuroblastoma, sarcomas de hueso y tejido blando, timoma y tumor de Wilms. Es de segunda

fila en el cáncer de ovario y de testículo, y tiene una actividad marginal en cáncer de vejiga, estómago, cabeza y cuello, tiroides, próstata y pulmón (células no pequeñas). La epirrubicina no presenta ventajas sobre la doxorrubicina a dosis equimielotóxicas. La daunorrubicina se reserva para la leucemia aguda.

La doxorrubicina se administra a la dosis de 60-75 mg/m^2 en forma de bolo o de infusión a lo largo de 2-4 días, repitiendo cada 3-4 semanas; existen también otras pautas. La daunorrubicina se administra a la dosis de inducción de 45 mg/m^2/día durante 3 días; en la forma de liposomas, 40 mg/m^2 cada 2 semanas. La epirrubicina, 90-120 mg/m^2 en forma de bolo, repetido cada 3-4 semanas. La idarrubicina (leucemia no linfocítica aguda), 12 mg/m^2/día durante 3 días como dosis de inducción.

1.6. Resistencia a las antraciclinas

Son abundantes los casos en los que, en el curso del tratamiento, surgen resistencias de carácter múltiple que afectan también otros antineoplásicos: dactinomicina, gramicidina D, podofilotoxinas, puromicina, placlitaxel y alcaloides de la *Vinca.* En muchos de ellos se demuestra la inducción de proteína transportadora P170 (PGP, producida por el gen *mdr-1*) en las células resistentes (v. cap. 3, I, C, 4, y cap. 61, I, 4). Es posible que contribuyan a provocar este tipo de resistencia otras proteínas (P150, P190, MPR o *multidrug resistance protein,* etc.), cuyo papel no se conoce bien todavía. En ocasiones, la resistencia se debe a modificaciones o anomalías en la topo II, en los mecanismos de destoxicación relacionados con el glutatión. Pueden coincidir varios de estos mecanismos.

Se intenta frenar o revertir el desarrollo de resistencia múltiple mediante fármacos que interfieran en algunos de los mecanismos implicados; quizás el más frecuente sea el relacionado con la PGP. Para ello se han ensayado anticuerpos anti-PGP, verapamilo, ciclosporina y un derivado suyo no inmunodepresor (PSC833), tamoxifeno, cefoperazona y trifluoperazina. Los resultados son esperanzadores aunque muy variables, siendo la **ciclosporina** (v. cap. 23) la más eficaz por el momento; para estos efectos, la dosis es de 10-18 mg/kg/día en infusión IV durante 3 días o más.

2. Bleomicinas

2.1. Características químicas

Forman una familia de glicopéptidos con un peso molecular de 1,5 kD, sintetizados por el hongo *Streptomyces verticillis;* el preparado clínico es una mezcla de bleomicina A_2 y B_2. Aunque el producto nativo del *Streptomyces* contiene Cu^{2+} fijado a la bleomicina en forma de complejo coordinado, las formas activas contienen Fe^{2+} formando el complejo mediante unión a una serie de N que se encuentran en una porción de la molécula (fig. 62-8).

2.2. Mecanismo de acción

La acción fundamental es la de producir roturas en las hebras del ADN de manera específica, y no en otras moléculas como el ARN o las proteínas. Estas roturas se manifiestan en forma de brechas, fragmentaciones y deleciones del material cromosómico. Para ello, la bleomicina se intercala entre dos hebras de ADN; la porción amino de la molécula, que posee un tripéptido con dos anillos tiazólicos y un grupo dimetilsulfonio, se asocia a las bases guanina separándolas de su pareja la citosina; en un segundo paso, los radicales libres formados por la interacción del complejo Fe^{2+}-bleomicina rompen la hebra de ADN. Este complejo funciona como una oxidasa ferrosa, que cataliza la reducción del oxígeno molecular en radicales superóxido o hidroxilo; en este proceso, el Fe^{2+} se oxida en el Fe^{3+}, que debe ser regenerado posteriormente. Como resultado de la rotura de ADN aparecen fragmentos de ADN, nucleósidos, bases libres.

La susceptibilidad a la bleomicina es máxima cuando las células se encuentran en la fase G_2 o en mitosis, pero pueden también ser sensibles en la fase G_1; de ahí que se prefiera administrar en infusión continua para aprovechar todas las oportunidades de acción celular.

2.3. Características farmacocinéticas

Se administran por vía parenteral; en inyección IV presenta una $t_{1/2\alpha}$ de 24 min y una $t_{1/2\beta}$ de 4 horas; en infusión continua, la semivida es de 3-9 horas. En 24 horas se elimina por riñón el 45-70 % en forma no metabolizada, por lo que el aclaramiento depende muy estrictamente de la función renal; cuando el aclaramiento de creatinina es bajo, la semivida aumenta hasta las 30 horas. Administrada por vía intracavitaria (intrapleural e intraperitoneal) el 45 % pasa también a la circulación general.

La bleomicina puede ser inactivada en los tejidos por hidrolasas; la piel y el pulmón, sin embargo, carecen de dicha enzima, lo que puede explicar el hecho de que el fármaco presenta mayor toxicidad en estos tejidos.

2.4. Reacciones adversas

Las más frecuentes aparecen en la piel: el 50 % de los pacientes que reciben dosis convencionales presentan eritema, induración, hiperqueratosis, pelado de la piel e, incluso, ulceraciones; pueden aparecer hiperpigmentación, alopecia y alteraciones de las uñas.

Menos frecuente, pero más grave, es la toxicidad pulmonar, que se manifiesta en formas de neumonitis intersticial y se convierte en fibrosis intersticial de curso progresivo hasta alcanzar una grave insuficiencia pulmonar. La lesión se inicia en las arteriolas y las vénulas pulmonares y en el tejido alveolar, apreciándose un fuerte aumento en la síntesis de colágeno pulmonar. Las lesiones son difícilmente reversibles y los intentos de reducir el cuadro inflamatorio con antiinflamatorios no esteroideos o con esteroides no resultan demasiado eficaces. El riesgo se inicia con dosis totales próximas a las 450 U (3-5 %) y aumenta progresivamente con la dosis y la edad.

A diferencia de otros antineoplásicos presenta escasa mielotoxicidad; puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, con urticaria, edema y broncospasmo; en casos de linfomas se ha descrito una reacción aguda y grave con fuerte hiperpirexia, hipotensión e insuficiencia cardiorrespiratoria, causados quizá por la liberación del pirógeno endógeno.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Es particularmente útil en el carcinoma de testículo, de preferencia asociada a vinblastina o a cisplatino, en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, y en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, piel, pene, cuello uterino y vulva. Es también útil como agente esclerosante en las efusiones pleurales y epicárdicas, en el sarcoma de Kaposi, sarcomas de tejidos blandos, osteosarcoma, melanoma y otros tumores.

A pesar de una posible mayor eficacia, no es recomendable la administración IV en infusión continua porque aumenta el índice de toxicidad. Se administra por vía IV o IM en inyecciones de 10-20 U/m^2, 1 o 2 veces por semana, sin pasar de las 400 U. Se puede administrar en infusión intraarterial para ciertos carcinomas o de forma tópica; la dosis intrapleural es de 60 U/m^2.

3. Dactinomicina (actinomicina D)

3.1. Características químicas

Es un antibiótico producido por una cepa de *Streptomyces* que pertenece a una familia de cromopéptidos formados por un grupo cromóforo común, la *actinocina, y* dos cadenas laterales de pentapéptidos dispuestas cada una en forma circular y variables según la actinomicina considerada (fig. 62-8).

3.2. Mecanismo de acción

La actinomicina D se fija selectivamente a las moléculas del ADN, preferentemente por asociación del cromóforo fenoxazona con fracciones secuenciales desoxiguanilil-3'5'-desoxicitidina, mientras que los anillos polipeptídicos descansan en el surco menor de la doble hélice del ADN. La consecuencia funcional de este proceso es la inhibición de la síntesis de ARN dirigida por ADN, porque falla la capacidad de prolongar adecuadamente la cadena de ARN y, secundariamente, la inhibición de la síntesis de proteínas. Además, la dactinomicina provoca rotura de cadenas de ADN, posiblemente debida a la inhibición de la topoisomerasa II.

3.3. Características farmacocinéticas

No se absorbe bien por vía oral, por lo que hay que administrarla por vía parenteral, en general IV. El nivel plasmático baja inicialmente de forma rápida por la difusión a los tejidos, pero después lo hace lentamente, con una $t_{1/2}$ de unas 36 horas. Por este motivo, no hay necesidad de administrarla durante varios días seguidos, sino una vez a la semana con una dosis suficientemente alta. Se metaboliza en escasa cantidad, siendo excretada en forma activa sobre todo por la bilis (50 %) y la orina (6-30 %).

3.4. Reacciones adversas

Es altamente tóxica. Produce anorexia, náuseas y vómitos, irritación tisular, efectos sensibilizantes sobre la acción radioterápica en varios tejidos, alopecia, estomatitis y otras ulceraciones. De forma diferida provoca depresión de médula ósea, sobre todo de las series granulocítica y plaquetaria, que alcanza el máximo entre 7 y 14 días; es altamente inmunodepresora.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

La dactinomicina es particularmente útil en el coriocarcinoma, el rabdomiosarcoma y el tumor de Wilms; también se aplica en el sarcoma de Ewing, el carcinoma testicular, el de útero, el sarcoma de Kaposi, el melanoma, el osteosarcoma y la leucemia no linfocítica aguda. La dosis habitual es de 0,25-0,6 mg/m^2/día administrados IV, durante 1-5 días; pueden repetirse cursos cada 3 semanas. Otra forma es 1-2 mg/m^2 cada 3 semanas.

4. Mitoxantrona

Es un producto sintético con estructura antraquinónica y, por lo tanto, relacionado estructuralmente con los antibióticos antraciclínicos. Produce enlentecimiento en la progresión del ciclo celular, proporcional a su concentración y al tiempo de su exposición y, aunque no se la pueda considerar ciclo-específica, su máxima actividad citotóxica se produce en la fase última de la fase S. Actúa fundamentalmente sobre el ADN, provocando roturas de la hebra porque estabiliza el complejo ADN-topoisomerasa II, al igual que las antraciclinas, y porque produce radicales libres. También puede originar agregación de ADN como consecuencia de entrecruzamiento moleculares por fuerzas electrostáticas. Se han desarrollado resistencias por mecanismos múltiples, incluida la mayor capacidad para reparar el ADN. Posee también propiedades inmunodepresoras y antivíricas.

Al igual que las antraciclinas desaparece del plasma con una cinética trifásica de 3-10 min, 0,3-3 horas y hasta 12 días. Se une a las proteínas plasmáticas en el 78 % y tiene un altísimo volumen de distribución (2.248 l/m^2), porque se fija fuertemente a los tejidos; es excretada sobre todo por la bilis (30 %) y en escasa cuantía por la orina (< 10 %).

En conjunto es mejor tolerada que las antraciclinas. Su toxicidad aguda consiste en náuseas y vómitos moderados, estomatitis y aparición de pigmento verde azulado en orina y esclerótica. La diferida consiste en depresión

de médula ósea, con granulocitopenia, alopecia y cardiotoxicidad.

Como monoterapia IV, la mitoxantrona ha mostrado eficacia en el cáncer de mama, el linfoma no hodgkiniano, la leucemia aguda no linfoblástica y la leucemia mielógena crónica. Puede asociarse en regímenes que clásicamente llevan antraciclinas, mejorando en general la tolerancia. En combinación con la citarabina puede emplearse como tratamiento de inducción en la enfermedad hematológica maligna, en pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfoblástica aguda; también se ha probado con ciertos resultados positivos en el cáncer de hígado y de ovario. En aplicación regional se ha administrado en efusiones malignas, por vía intraarterial en carcinoma hepático y mamario, y por vía intraperitoneal en el carcinoma de ovario.

La dosis en tumores sólidos es de 14 mg/m^2, una vez cada 3 semanas; se debe esperar a que se recupere la mielodepresión y ajustar la dosis en proporción a la depresión producida. Como monoterapia de leucemias, 12 mg/m^2/día durante 5 días; en combinación con citarabina, 12 mg/m^2/día durante 3 días. En leucemias pediátricas, 8 mg/m^2/día durante 5 días.

5. Mitomicina C

Está producida por el *Streptomyces caespitosus.* Posee un grupo quinónico unido a un grupo indólico y dos grupos laterales muy lábiles, un metoxiformamido y un anillo de aziridina (fig. 62-8). En el organismo es activado, bien por reducción de la quinona o por la transformación en productos reactivos intermedios con capacidad alquilante. En consecuencia, puede actuar a través de los radicales libres formados o a través de su capacidad alquilante sobre moléculas de ADN, donde forma puentes cruzados por asociación a la posición O6 de la guanina.

Se absorbe mal por vía oral. Tras administración IV desaparece del plasma en dos fases, la primera de 2-7 min y la segunda de 30-45 min; se distribuye con gran rapidez a los tejidos pero atraviesa mal la BHE.

Es bastante tóxica; produce náuseas y vómitos, diarrea, irritación local si hay extravasación, y mielodepresión que aparece entre 5 y 8 días después de la administración, con trombocitopenia y leucopenia. Además, puede producir insuficiencia renal a la dosis de 180 mg; en ocasiones se han descrito infiltrados y fibrosis pulmonares, alopecia y estomatitis.

Su utilidad es escasa, máxime si se tiene en cuenta su toxicidad. Puede darse en ciertos carcinomas como el de pulmón de células no pequeñas, los de páncreas, cuello, colon y recto, y en el melanoma. La dosis es de 2 mg/m^2/día durante 5 días, o de 10-20 mg/m^2 una vez cada 6-8 semanas.

6. Mitramicina (plicamicina)

Véase capítulo 57.

IV. OTROS FÁRMACOS

1. L-Asparraginasa

Es una enzima que hidroliza la asparragina en ácido aspártico y amoníaco. La L-asparragina es un aminoácido *no* esencial sintetizado por las células del organismo humano por transaminación del ácido L-aspártico; el grupo amino es aportado por la glutamina, siendo catalizada la reacción por la L-asparragín-sintetasa. Esta enzima abunda en las células que, de este modo, sintetizan su propia asparragina, pero algunas células, como las leucémicas linfoblásticas agudas, carecen de asparragín-sintetasa, por lo que su suministro de asparragina depende exclusivamente del medio extracelular. En tal caso, la reducción plasmática de L-asparragina provocada por la L-asparraginasa significa la interrupción del aporte del aminoácido a dichas células y su consiguiente incapacidad para sintetizar proteínas. La citotoxicidad del producto es proporcional a la inhibición de la síntesis proteica.

La L-asparraginasa se obtiene normalmente de *Escherichia coli,* aunque también son posibles otras fuentes, como *Erwinia carotavora* y *Serratia marcescens;* tiene unos 140 kD, y está compuesta por cuatro subunidades, cada una de las cuales posee un centro activo.

Se administra por vía parenteral; presenta una semivida plasmática de 14-22 horas. En los pacientes que muestran hipersensibilidad al producto, el aclaramiento plasmático es mucho más rápido. Penetra con dificultad en el LCR, aunque muestra actividad antileucémica en ese espacio.

La L-asparraginasa produce frecuentes reacciones de manera inmediata: náuseas y vómitos, escalofríos y fiebre. Algunas reacciones adversas son consecuencia de la inhibición de la síntesis de ciertas proteínas, como la albúmina plasmática, la insulina pancreática, los factores de la coagulación (II, V, VII, VIII, IX y X), lipoproteínas séricas y la antitrombina III. Puede producir cuadros neurológicos en forma de desorientación, convulsiones y coma. Con frecuencia provoca disfunción hepática y elevación del amoníaco en el plasma; puede ocasionar pancreatitis hemorrágica. Son también frecuentes las reacciones de hipersensibilidad: urticaria, broncospasmo e hipotensión. En cambio, afecta muy poco la médula ósea, los epitelios y las mucosas. Es particularmente útil en la leucemia linfoblástica aguda resistente a otras terapéuticas, pero la duración de su efecto es bastante grave. La dosis es de 200 U/kg/día durante 28 días.

2. Amsacrina

Es una acridina que inhibe la síntesis de ADN por fijarse a las bases e intercalarse entre pares de bases; es posible que intervengan también otros mecanismos. Las células más sensibles se encuentran en fases S y G_2.

Se fija a proteínas plasmáticas en el 98 %; su desaparición del plasma es bifásica, con una semivida terminal

de 5-7 horas. Se elimina por metabolismo y excreción biliar y urinaria (22-42 % en forma activa).

Produce intensa toxicidad. La aguda consiste en náuseas y vómitos moderados, diarrea, dolor o flebitis y reacciones anafilácticas; la diferida se presenta en forma de depresión de la médula ósea, que se recupera a las 3-5 semanas, mucositis, lesión hepática con aumento de enzimas e hiperbilirrubinemia, insuficiencia cardíaca congestiva (menor riesgo que con las antraciclinas), convulsiones, alopecia y disfunción renal. Está indicada en la leucemia aguda no linfocítica del adulto y en leucemias pediátricas, en la enfermedad de Hodgkin y en los linfomas no hodgkinianos. Es inactiva en tumores sólidos. La dosis es de 90-150 mg/m^2/día durante 5 días.

3. Derivados de la vitamina A

La **tretinoína** es el ácido holo-*trans*-retinoico y la **isotretinoína,** el ácido 13-*cis*-retinoico.

Los ácidos retinoicos forman parte de los retinoides derivados de la vitamina A (v. cap. 59). El ácido retinoico interactúa con receptores nucleares específicos (RAR, clase II) asociados a genes cuya actividad regulan. La actividad del gen requiere la fijación del complejo «ácido retinoico-RAR» seguida de su dimerización con otro complejo receptor llamado RXR, que es el receptor del ácido 9-*cis*-retinoico.

La carencia de retinoides favorece la susceptibilidad a la carcinogénesis y a la indiferenciación celular, mientras que la aplicación de retinoides frena la progresión de células premalignas en malignas y estimula intensamente la diferenciación incluso en células malignas.

La tretinoína actúa sobre la lesión cromosómica responsable del desarrollo de la leucemia promielocítica aguda en un elevado número de pacientes; presentan una traslocación cromosómica, t(15;17), que implica de manera específica al gen α del RAR en el cromosoma 17. La tretinoína restablece esta alteración y provoca la remisión de la leucemia al desbloquear la maduración y diferenciación de las células promielocíticas. Esta remisión es, sin embargo, temporal.

La tretinoína es un metabolito natural del ácido retinoico. Tras su absorción oral se obtienen niveles máximos en 1-4 horas; se metaboliza totalmente y tiene una $t_{1/2}$ de 40 min. Sufre la inducción enzimática, por lo que sus niveles descienden progresivamente, coincidiendo a menudo con la recaída de la leucemia.

Se emplea en la leucemia promielocítica aguda, 45 mg/m^2/día durante 30 días. Puede producir leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas: piel seca, exfoliación, erupciones, queilitis; cefaleas, ligeros aumentos de transaminasas y el «síndrome del ácido retinoico» (10-25 % de los pacientes) que aparece entre los 2 días y las 3 semanas tras iniciar el tratamiento: fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural e insuficiencia cardíaca; debe ser tratado con corticoides en cuanto aparece la disnea. Es muy teratógena.

La isotretinoína es un isómero de la anterior que se está evaluando como posible fármaco preventivo, para emplearla en síndromes mielodisplásicos, cáncer cutáneo de células escamosas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, linfoma cutáneo de células T y otros. Actúa también sobre los receptores nucleares.

Se absorbe por vía oral en el 25 %, se fija intensamente a las proteínas plasmáticas, es ampliamente metabolizada en 4-oxoisotretinoína y tiene una $t_{1/2}$ de 10-20 horas.

Aumenta la velocidad de sedimentación, produce molestias gastrointestinales, abundantes alteraciones dermatológicas (queilitis, piel seca, exfoliación, prurito y fragilidad de la piel), aumento de transaminasas hepáticas, conjuntivitis y otros problemas oculares, y es marcadamente teratógena.

En la leucoplaquia oral se administra a la dosis de 0,5-2 mg/kg por día durante 3 meses o más; en los síndromes mielodisplásicos, 2,5-4 mg/kg/día durante 8 semanas, o bien 20-125 mg/m^2/día durante 6 meses.

4. Porfimer sódico

Es un compuesto porfirínico que posee propiedades fotosensibilizantes; dentro de las células reacciona con la luz láser para producir una reacción fotoquímica capaz de generar radicales libres de oxígeno con propiedades citotóxicas.

Se administra por vía IV; se une fuertemente a proteínas, tanto plasmáticas como tisulares, de forma que persiste durante varios días en los tejidos; su $t_{1/2}$ es de unos 10 días.

Puede producir anemia, abundantes molestias gastrointestinales y reacciones dermatológicas de fotosensibilidad; efusión pleural, alteraciones cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca.

Se emplea como terapia fotodinámica en el cáncer de esófago, a la dosis de 2 mg/kg 40-50 min antes de someter el órgano diana a la luz láser; se repite la exposición a la luz a las 96-120 horas.

5. Homoharringtonina (cefalotaxina)

Es un alcaloide de plantas que inhibe la síntesis de proteínas, ADN y ARN debido a la inhibición de la iniciación de la cadena. Está en estudio para el tratamiento de leucemias agudas. Se administra por vía IV, 2-7 mg/m^2/día durante 5-8 días en infusión continua. Produce la yatrogenia habitual, hipotensión a veces intensa y arritmias.

6. Suramina

La suramina es un glucosaminoglucano con actividad tripanosomicida (v. cap. 73) que muestra también actividad antitumoral en el cáncer de próstata y posiblemente en el carcinoma suprarrenal. Es capaz de fijarse a una serie de factores de crecimiento: factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor beta transformante del crecimiento y factor básico de crecimiento fibroblástico. Puede inhibir también otros sistemas, incluida las ADN-polimerasas. Su semivida es muy larga, de hasta 50 días. Se administra en infusión IV, 350 mg/m^2/día hasta que la concentración de suramina alcanza los 250-300 μg/ml. Los efectos tóxicos más intensos son los neurológicos, con parestesias y polirradiculoneuropatía.

V. HORMONAS

1. Consideraciones generales

Determinadas líneas celulares presentes en algunos tejidos hormono-sensibles muestran una específica dependencia hormonal para su crecimiento y desarrollo, como es el caso de la mama, el endometrio y la próstata en relación con las hormonas gonadales. Por el contrario, otras células, como son las del tejido linfoide, son fuertemente inhibidas por los glucocorticoides. Estos hechos constituyen el fundamento de la terapéutica hormonal de ciertos tumores denominados hormono-dependientes.

Tanto las hormonas gonadales estrógenos, gestágenos y andrógenos, como los esteroides corticales tienen

estructura esteroidea y ejercen la mayor parte de su actividad celular previa interacción con receptores específicos situados en el citoplasma (v. caps. 52 y 54). Por consiguiente, exigencia indispensable para la acción antitumoral de estas hormonas ha de ser la existencia de los correspondientes receptores en el tejido en cuestión, pero aunque la presencia de receptores es indispensable, no es suficiente para asegurar el éxito de la terapéutica.

2. Hormonas y antihormonas gonadales

En los capítulos 49 y 50 se exponen ampliamente las características de los diversos productos que actualmente tienen aplicación en numerosos tumores hormono-dependientes.

Los **agonistas de la GnRH** (v. cap. 49) por su capacidad de inhibir la esteroidogénesis y la secreción de hormonas sexuales, se emplean en el cáncer de mama y en el carcinoma de próstata. En este último y para evitar las consecuencias de la estimulación inicial sobre la secreción de LH y testosterona, se asocia un antiandrógeno (ciproterona o flutamida) o un inhibidor de la síntesis de testosterona (ketoconazol), ya que los análogos de la GnRH no inhiben la secreción suprarrenal de andrógenos. En cuanto a dosis, véase capítulo 49.

La **octreótida,** análoga de la somatostatina, se emplea en el carcinoide y vipomas (v. cap. 49).

Los **estrógenos** se han utilizado en el cáncer de próstata, aunque actualmente han sido relegados por el tratamiento descrito en el párrafo anterior.

En el cáncer de mama con existencia de receptores estrogénicos y gestagénicos, los estrógenos han sido útiles, aunque en la actualidad están desplazados por otros citostáticos y los antiestrógenos.

Los **antiestrógenos,** principalmente el *tamoxifeno* y el *toremifeno,* se emplean en el cáncer de mama con receptores estrogénicos (v. cap. 50).

Los **inhibidores de la aromatasa** (v. cap. 50) bloquean la transformación de andrógenos en estrógenos en los tejidos, con lo que complementan la inhibición de la síntesis de éstos producida por otros fármacos; de ahí que se empleen también en el cáncer de mama estrógeno-dependiente cuando se desea asegurar la supresión total de estrógenos. Son de naturaleza esteroidea (p. ej., la **testolactona**) y no esteroidea (p. ej., el **anastrozol**).

Los **gestágenos** son particularmente útiles en el cáncer de endometrio que posea receptores gestagénicos (v. cap. 50); también se han empleado en el cáncer de mama (medroxiprogesterona y megestrol).

Los **andrógenos** se han usado en el cáncer de mama. Más utilidad tienen los **antiandrógenos** (v. cap. 50) en el carcinoma de próstata, en asociación con agonistas de la GnRH por lo expuesto anteriormente. La **flutamida** se emplea a la dosis de 250 mg, 3 veces al día; la **ciproterona,** a razón de 100 mg 2-3 veces al día, y la **nilutamida,** en dosis de 100-300 mg/día.

Los **inhibidores de la 5α-reductasa** (v. cap. 50) complementan la supresión de la formación de 5-hidroxitestosterona en el tejido prostático, por lo que se están ensayando en el cáncer de próstata la **finasterida** y otros productos.

3. Glucocorticoides e inhibidores de su síntesis

Los **glucocorticoides** poseen la capacidad de modificar las acciones del tejido linfoide en muchas especies, incluida la humana (v. cap. 52). Esta propiedad se manifiesta de modo particular en la leucemia linfoblástica aguda, en la que provoca una fuerte y frecuente remisión de la enfermedad, pero también puede ser útil en otras leucemias agudas y crónicas, y en los linfomas. La terapéutica de base en todas estas enfermedades es la combinación de múltiples fármacos citotóxicos, entre los que con frecuencia se encuentra la prednisona.

En la leucemia linfoblástica aguda parece que hay una buena correlación entre la concentración de receptores glucocorticoides de las células leucémicas linfoblásticas y la duración de la remisión completa inicial. No se aprecia esta correlación, sin embargo, en las otras formas de leucemia y en los linfomas. La dosificación de prednisona es muy variable según la enfermedad, su estadio, su resistencia y el régimen de combinación de fármacos que se haya elegido. En cuanto a las complicaciones (inmunodepresión, infecciones, supresión de la función suprarrenal, etc.), véase capítulo 52.

Los **inhibidores de la síntesis de cortisol (mitotano)** se emplean en el carcinoma inoperable adrenocortical (v. cap. 52, III, 1). La aminoglutetimida inhibe además la aromatasa, por lo que también se ha empleado en el cáncer de mama.

4. Otros inhibidores de tumores hormonales

En prolactinomas se emplean los **agonistas dopaminérgicos** de acuerdo con las características y pautas indicadas en el capítulo 49 (II, C, 4.1).

En los tumores secretores de hormona de crecimiento, tiene particular utilidad el péptido análogo de la somatostatina, **octreótida** (v. cap. 49, III, C, 3), la cual es útil en tumores del tejido cromafín y vipomas de diverso contenido.

VI. MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

1. Definición

Se denomina con este término al conjunto de compuestos que poseen la capacidad de modificar las interacciones entre un tumor y el organismo en que se aloja, de forma que se aprecia cierta ventaja terapéutica. La mayoría de los modificadores de hoy actúan mejorando la

respuesta del organismo frente al tumor; no obstante, van surgiendo sustancias capaces de interferir directamente en la regulación del crecimiento del tumor o de influir sobre el proceso de diferenciación.

Como se puede apreciar, la base celular primaria de los modificadores de la respuesta biológica difiere, en principio, de la de los compuestos antineoplásicos estudiados antes, ya que éstos suelen afectar directamente la síntesis del material nuclear, mientras que los modificadores actúan a través de una acción citotóxica sobre las células tumorales o a través de una cascada de efectos que conllevan un incremento en las defensas del organismo en que se alojan. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que la muerte celular provocada por un modificador de la respuesta biológica se deba a un mecanismo último similar al del fármaco antineoplásico. En cualquier caso, se trata de que unos y otros actúen de forma sinérgica.

En la base de esta estrategia se encuentra la idea lógica de que, junto a la realidad de la capacidad multiplicadora de una célula, coinciden en el fenómeno tumoral otros hechos que permiten su desarrollo, su implantación local y su distribución metastásica. Es decir, no basta con que la célula posea potencialidad tumoral para que se desencadene el fenómeno carcinógeno; es preciso que el organismo lo permita. En el grado en que un compuesto active o modifique los mecanismos por los que la célula tumoral pierde alguno de sus atributos distintivos (p. ej., acelerando su diferenciación) o los mecanismos por los que el organismo reconoce y reacciona contra dicha célula o dificulta su estabilización o su penetración o su capacidad migratoria, se está comportando como un modificador de la respuesta biológica.

2. Agentes inmunomoduladores

En la práctica, la mayoría de los compuestos ensayados han tratado de estimular la capacidad inmunogénica del organismo y, por lo tanto, de facilitar la respuesta frente a las células tumorales; éstos son los denominados fármacos inmunoestimuladores o inmunomoduladores. Su acción se ejerce a través de la activación de macrófagos y de otras células del sistema inmunitario, cuyas funciones se resumen en el capítulo 23. Pertenecen a tres categorías:

2.1. Productos obtenidos de microorganismos y hongos

Destacan los extractos BCG y el obtenido de *Corynebacterium parvum.* Actúan fundamentalmente incrementando la actividad de los macrófagos y los linfocitos NK y, en ocasiones, llegan a activar la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la actividad de células supresoras. Su eficacia clínica es inconstante y de intensidad limitada; se aprecia en algunos grupos de pacientes que presentan leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, cáncer de mama y de colon. Puede producir fiebre, malestar, infección diseminada, hepatotoxicidad o escara dérmica.

Otros productos naturales actualmente en estudio son: un preparado obtenido de estreptococos, **OK432,** capaz de activar linfocitos NK, células T supresoras y macrófagas; el **N-CWS,** obtenido de la pared celular de *Nocardia rubra,* que activa macrófagos y muestra cierta actividad en el cáncer de pulmón metastático, y el **lentinano,** que es un estimulante de células T.

2.2. Compuestos sintéticos

El **levamisol** es un producto con actividad antiparasitaria. Estimula la respuesta inmunitaria por cuanto, en determinados modelos, normaliza la función de linfocitos T, fagocitos mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, si previamente está deprimida. Incrementa la magnitud de la respuesta inmunitaria diferida, mediada por linfocitos T, así como la de ciertas manifestaciones de inmunodeficiencia que se observan en la leucemia mieloide aguda o en la enfermedad de Hodgkin, pero las mejorías significativas que produce en términos estadísticos no se traducen en mejorías francas en términos clínicos. La dosis empleada es de 150-750 mg, 3 veces por semana.

2.3. Agentes citostáticos

En varios modelos experimentales se ha comprobado que diversos agentes citostáticos pueden influir selectivamente sobre poblaciones concretas de células, en determinadas condiciones, modulando así la inmunidad del organismo. Esto significa que no se comportan como inmunodepresores inespecíficos y constantes, sin o que pueden modificar el estado inmunitario en otras condiciones.

3. Citocinas

En términos generales se definen como productos liberados por una célula que ejerce actividad biológica sobre otras células o sobre sí misma y son producidos en respuesta a varios estímulos endógenos o exógenos.

3.1. Interferones

Su naturaleza y sus propiedades se describen en los capítulos 21, 23 y 71. Entre sus múltiples acciones biológicas, además de actividad antivírica, muestran actividad antitumoral, inmunomoduladora y diferenciadora de células. Estas acciones son compartidas por los tres tipos de interferones naturales: α, β y γ, pero se desconoce la especificidad de cada uno en términos cuantitativos. Dada la diversidad de moléculas existentes en cada familia y el creciente número de variaciones conseguidas con la tecnología de ADN recombinante, los perfiles de actividad biológica se hacen aún más diversificados.

El mecanismo de la acción es complejo, ya que resulta difícil concretar en qué grado la actividad antitumoral de todos o de algunos de los interferones se debe sobre todo a una acción anticelular directa o a una acción estimuladora de la diferenciación celular. Por una parte, pueden estimular la producción de células NK y la producción de linfocinas aumentando la actividad inmunitaria frente al tumor; asimismo, pueden estimular la expresión de algunos receptores cuya activación repercuta en una acción antitumoral (p. ej., receptores estrogénicos, HLA). Por otra parte, en varios modelos de células normales y de células tumorales muestran una poderosa capacidad para interrumpir su proliferación reduciendo, por ejemplo, la actividad de oncogenes (c-*myc* o c-*fos*), y para acelerar su diferenciación. Además, el interferón actúa sinérgicamente con otros inductores de la diferenciación y supresores del crecimiento, lo que significa que puede servir como agente complementario de otros fármacos antitumorales.

Existen dos clases de interferón α recombinante clínicamente utilizables, que difieren en un aminoácido: el α-2a y el α-2b, según el tipo de gen obtenido de leucocitos humanos que se haya introducido en las cepas de *E. coli.* Con el interferón α-2a, las concentraciones máximas se obtienen a las 4 horas de la administración IM y a las 7 horas de la SC, siendo su semivida de eliminación de 4-9 horas. Con el interferón α-2b, la concentración máxima se alcanza 6-8 horas después de la administración IM o SC, siendo su semivida de eliminación de 6-7 horas. Ambos se filtran en el glomérulo y sufren proteólisis durante la reabsorción tubular.

El interferón α-2a es recomendado por la FDA por su máxima eficacia en el tratamiento de la leucemia de células tricocíticas y, en menor grado, en el sarcoma de Kaposi en el sida, pero se ensaya también en el melanoma maligno, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, carcinoma de vejiga, carcinoma de células renales y linfoma cutáneo de células T. Aparte, se utiliza también en la hepatitis crónica B, en la no-A no-B/C y en la trombocitemia esencial.

El interferón α-2b es recomendado en el tratamiento de la leucemia de células tricocíticas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi en el sida, *Condylomata acuminata* y en las hepatitis crónicas B y no-A no-B/C, pero su uso se amplía también a las mismas indicaciones del interferón α-2a.

En los pacientes con leucemia mielógena crónica, después de 9 meses de tratamiento se aprecia una conversión citogenética con negatividad cromosómica Ph 1 en el 40 % de los pacientes.

Se administran por vía SC preferentemente, aunque pueden emplearse otras vías. Las dosis y pautas son muy variadas según las indicaciones para las que se destinen. Sus principales reacciones adversas son los síntomas de carácter gripal que aparecen 1-2 horas después de su administración, alcanzan el máximo a las 4-8 horas y duran unas 18 horas, pero son bien controlables con analgésicos antipiréticos; pueden producir ligera leucopenia y trombopenia, somnolencia, parestesias, depresión, mareo y aumento de transaminasas hepáticas.

La indicación oficialmente aprobada del interferón β es la esclerosis múltiple, pero también puede ser útil en el sarcoma de Kaposi del sida, carcinoma de células renales, melanoma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de pulmón (células pequeñas) y hepatitis aguda no-A no-B.

Por vía SC su biodisponibilidad es del 50 %, con un $t_{máx}$ entre minutos y horas. La dosificación es muy variable (p. ej., 8 millones de UI a días alternos en la esclerosis múltiple; 90 millones de UI durante 10 días en tumores). La toxicidad es similar a la del interferón α.

El interferón γ se recomienda en infecciones asociadas con la enfermedad granulomatosa crónica, pero también se ha utilizado en el carcinoma de ovario, o, junto con melfalán y TNF administrados por infusión, en el melanoma de una extremidad.

Se administra por vía parenteral. Por vía SC, la biodisponibilidad es del 90 %, $t_{máx}$ de 4-7 horas y $t_{1/2}$ de 6 horas por vía SC, 3 horas por vía IM y 40 min por vía IV. En el cáncer de ovario la dosis es de 20 millones de UI/m^2, 2 veces por semana durante 3-4 meses. La toxicidad es similar a la de los demás interferones.

3.2. Interleucina-2 (IL-2)

Es llamada también **aldesleucina** o **proleucina.** La IL-2 es una glucoproteína producida y liberada en el curso del proceso inmunológico por las células T *helper* estimuladas. Es el factor regulador por excelencia de la maduración y replicación de las células T, como se explica ampliamente en el capítulo 23.

La IL-2 recombinante difiere de la natural en dos aminoácidos, pero no existen entre ellas diferencias biológicas ni farmacológicas. No se absorbe por vía oral; por vía IV se distribuye por todo el organismo incluido el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza en el riñón con una $t_{1/2}$ de 30-90 min; se excreta por filtración glomerular y secreción renal.

La FDA ha aprobado la utilización de la IL-2 en el carcinoma renal metastásico de adultos, pero se está ensayando también en el melanoma maligno, sarcoma de Kaposi en combinación con zidovudina en el sida y en linfomas no hodgkinianos. La dosis recomendada en el carcinoma renal es de 600.000 UI/kg cada 8 horas para un total de 14 dosis administradas en 5 días. Se repite la administración 9 días después.

La toxicidad es muy intensa, tanto por su frecuencia de aparición como por la variedad de órganos afectados. Dosis altas lesionan el endotelio vascular y provocan abundante y peligrosa extravasación líquida junto con migración celular. Debe suspenderse la medicación si aparece taquicardia ventricular mantenida u otras arritmias mal controladas, dolor torácico con alteraciones ECG, tapón pericárdico, disfunción renal grave, necesidad de intubación, coma o psicosis tóxica, convulsiones incontrolables, hemorragias o perforación gastrointestinales.

Pero la IL-2 provoca otros numerosos problemas menos graves: trombopenia, eosinofilia, linfocitosis, leucopenia y muy diversos síntomas y signos que indican toxicidad gastrointestinal, dermatológica, hepática, neurológica o renal.

3.3. Bropirimina

Es la 5-bromo-6-fenilisocitosina (remisar). Se piensa que incrementa la actividad inmunomoduladora por estimulación de las células NK y por aumento de la producción de interferón. Se absorbe por vía oral (45 %), se une a proteínas en el 90 %, es metabolizada parcialmente y tiene un $t_{1/2}$ entre 2,5 y 4,5 horas.

Se recomienda para el tratamiento del carcinoma *in situ* de vejiga, pero también se aprecia cierta eficacia en el melanoma y en el linfoma no hodgkiniano. En forma tópica se ha utilizado en infecciones genitales por herpes simple. La dosis en el carcinoma vesical es de 3 g/día durante 3 días consecutivos cada semana. Puede producir molestias gastrointestinales, neurológicas (fatiga y cefalea) y erupciones cutáneas.

4. Anticuerpos monoclonales

La aplicación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los tumores depende de la existencia de antígenos asociados a células tumorales en el tejido canceroso, en mayor proporción que en las células normales. Al parecer, este requisito se cumple en varios casos; por su lógica especificidad, los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles como: *a) elementos efectores* contra células tumorales; *b)* como *vectores selectivos* de fármacos citotóxicos contra células específicas, y *c)* como agentes *inmunomoduladores* o reguladores del crecimiento.

Se han hecho ya aplicaciones en pacientes con leucemias y linfomas, y en algunos tumores sólidos (páncreas, melanoma y carcinoma colorrectal). Para que sean eficaces tienen que neutralizar primero los antígenos circulantes, cuyo título puede ser muy alto. Los anticuerpos monoclonales actuales no parece que sean citotóxicos directamente, sino que marcan a las células tumorales que después son atacadas por células K. Pero, dentro de un mismo tumor, las poblaciones celulares pueden mostrar diversidad antigénica, por lo que, si se desea conseguir el máximo rendimiento de la técnica, será preciso utilizar mezclas de anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *ClinPharmacokinet* 1986, 11: 223-235.

Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990: a review. *Drugs* 1990; 39: 489-501 y 652-673.

Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. *Drugs* 1994; 47: 223-258.

Boote DJ. Phase I study of etoposide with SDZ PSC 833 as a modulator of multidrug resistance in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 610-618.

Bryson HM, Sorkin E. Cladribine. *Drugs* 1993; 46: 872-894.

Buick RN. The Cellular Basis of Cancer Chemotherapy. En: Remers WE, ed. *Antineoplastic Agents.* Nueva York: John Wiley, 1984.

Calvin M. The Alkylating Agents. En: Chabner B, ed. *Pharmacological Principles of Cancer Treatment,* 2.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1982.

Carter SK. Adjuvant chemotherapy of cancer: a review of its current status. *Drugs* 1986; 31: 337-367.

Chabner B, ed. *Pharmacological principles of cancer treatment.* Filadelfia: WB Saunders, 1997.

De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Biologic Therapy of Cancer,* 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott, 1995.

Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/Mesna: a review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs* 1991; 42: 428-467.

Douple EB. Cis-diamminedichloroplatinum (II): effects of a representative metal coordination complex on mammalian cells. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 297-326.

Faulds D, Balfour JA, Chrisp P, Langtry HD. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991; 41: 400-449.

Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ. *The Cancer Chemotherapy Handbook,* 5.ª ed. St. Louis: Mosby, 1997.

Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 155-199.

Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem. *Drugs* 1991; 42: 781-795.

George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1364-1370.

Gill PS. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 996-1003.

Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: A primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 1987; 32: 89-106.

Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther* 1985; 28: 77-102.

Gorlick R, Goker E, Trippett T, et al. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1041-1048.

Hollingshead LM, Faulds D. Idarubicin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chemotherapy. *Drugs* 1991; 42: 690-719.

Jolivet J, Cowan KH, Curt Ga, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983; 309: 1094-1104.

Kosmas C, Kalofonos H, Epenetos AP. Monoclonal antibodies: future potential in cancer chemotherapy. *Drugs* 1989; 38: 645-657.

Lee CR, Faulds D. Altretamine. *Drugs* 1995; 49: 932-953.

Liliemark J, Petersen C. Pharmacokinetic optimisation of anticancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 213-231.

Moore EC, Hurlbert RB. The inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by hydroxyurea, guanazole and pyrazoloimidazole (IMPY). *Pharmacol Ther* 1985; 27: 167-196.

Moscow JA, Cowan KH. Multidrug resistance. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 14-20.

Pallavicini MG. Cytosine arabinoside: molecular, pharmacokinetic and cytokinetic considerations. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 207-238.

Pinsky CM, ed. Biological Response Modifiers. *Semin Oncol* 1986; 13: 131-254.

Plourde PV. Arimidex (anastrozol): a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 175-179.

Rothenberg ML. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-353.

Rothenberg ML. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1128-1135.

Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacol Ther* 1991; 52: 35-84.

Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-1014.

Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 691-697.

Schellens, JHM, Pronk LC, Verweij J. Emerging drug treatments for solid tumours. *Drugs* 1996; 51: 45-72.

Schiper H, Goh CR, Wang TL. Shifting the cancer paradigm: must we kill to cure? *J Clin Oncol* 1995; 13: 801-807.

Shackney ES, Ritch PS. Cell kinetics. En: Chabner B, ed. *Pharmacological Principles of Cancer Treatment.* Filadelfia: WB Saunders, 1982.

Sinha BK. Topoisomerase inhibitors. A review of their therapeutic potential in cancer. *Drugs* 1995; 49: 11-19.

Smith MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 839-864.

Spencer CM, Fulton B. Docetaxel. *Drugs* 1996; 51: 1075-1092.
Spencer CM, Goa KL. Amifostine. *Drugs* 1995; 50: 1001-1031.
The Medical Letter. *Drugs of choice for cancer chemotherapy.* 1997; 39: 21-28.
Tobías JS. Current role of chemotherapy in head and neck cancer. *Drugs* 1992; 43: 333-345.
Uziely B. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1777-1785.
Valeriote F, Santelli G. 5-Fluorouracil (Fura). *Pharmacol Ther* 1984; 24: 107-332.
Vesely J. Mode of action and effects of 5-azacytidine and of its derivatives in eukariotic cells. *Pharmacol Ther* 1985; 28: 227-236.
Weis RB, Christian MC. New cisplatin analogues in development. *Drugs* 1993; 46: 360-377.
Zalcberg JR. ZD1694 (Tomudex): a novel thymidylate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 716-721.

63

Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos

A. Mediavilla, J. Flórez y *J. M. García-Lobo*

1. Estado actual de la farmacología antiinfecciosa

A diferencia de los fármacos estudiados en los capítulos anteriores, los cuales actuaban sobre las células propias del paciente, la farmacología antiinfecciosa se caracteriza por analizar fármacos que han de actuar sobre células distintas de las del paciente, a las que se pretende eliminar en su totalidad. Se trata, pues, de una acción eminentemente etiológica, que busca la eliminación del organismo infectante sin que, en lo posible, se lesionen las células infectadas. Afortunadamente, las diferencias biológicas entre las células de los organismos infectantes y las células animales son a menudo extremas, lo que permite actuar lesivamente sobre unas sin alterar las otras; ésta es la base de la farmacología antiinfecciosa.

Históricamente, la terapéutica antiinfecciosa moderna comienza con la síntesis de las sulfamidas (1936), ya que hasta entonces la quimioterapia se basaba en la acción de iones metálicos, tan nocivos para el agente infectante como para el organismo infectado. Con las sulfamidas se inicia un método de ataque específico contra la biología propia de la bacteria (v. cap. 68). Pero es con la aparición del antibiótico penicilina (1941) cuando surge la incontenible explosión de los eficacísimos agentes antiinfecciosos. Desde entonces, la investigación ha seguido dos caminos diferentes: *a)* modificación de moléculas a partir de los núcleos esenciales de los antibióticos originales y *b)* síntesis de nuevas moléculas, capaces de actuar contra los agentes patógenos, no sólo bacterias sino también hongos, virus y diversos parásitos. Mediante el primer proceso, la síntesis química introduce numerosas variaciones en las moléculas, las cuales consiguen modificar el espectro antibacteriano del antibiótico original de una manera sustancial; el ejemplo más característico es el de los derivados de las penicilinas y las cefalosporinas (v. cap. 64). Debido a ello, el término *antibiótico,* que originariamente se aplicó al compuesto antiinfeccioso producido por un microorganismo, ha perdido su significado restrictivo. Con el segundo proceso se consigue la producción de moléculas que muestran una eficacia específica, como es el caso de la isoniazida y del etambutol frente a las micobacterias (v. cap. 69), diversos derivados imidazólicos frente a hongos (v. cap. 70) o diversos productos antivíricos (v. cap. 71). En este largo proceso van apareciendo nuevas moléculas que muestran una especial actividad y que originan nuevas familias con amplias posibilidades, como es el caso de las modernas quinolonas (v. cap. 68).

La actividad de un fármaco antiinfeccioso está definida por su *espectro antibacteriano,* es decir, el conjunto de agentes patógenos que son afectados por las concentraciones del antibiótico que se pueden alcanzar en el paciente sin causar toxicidad. En el momento actual, la inmensa mayoría de los antibióticos actúan sobre varias bacterias, y, a su vez, numerosas bacterias son afectadas por varios antibióticos. Esto obliga a tener que efectuar una elección para el mejor beneficio del paciente.

De manera paralela a la de este espectacular progreso en la disponibilidad de nuevos productos, se manifiesta el problema del desarrollo de las *resistencias.* Bajo la presión selectiva de los productos antiinfecciosos se desarrollan gérmenes resistentes sobre los que, con frecuencia creciente, los antibióticos carecen de acción (v. más adelante).

Lógicamente, la aparición de resistencias introduce una distorsión en el espectro original del antibiótico y obliga a tener que valorar la sensibilidad del germen al antibiótico.

2. Actividad antiinfecciosa

Los agentes antimicrobianos se comportan de manera diversa:

a) Como *bactericidas:* producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Pertenecen a este grupo los antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixi-

nas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.

b) Como *bacteriostáticos:* inhiben el crecimiento bacteriano aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de las bacterias exige el concurso de las defensas del organismo infectado. Pertenecen a este grupo: tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

El hecho de que un agente sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por lo tanto, de su estructura, pero contribuyen también otros factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria; por ejemplo, los β-lactámicos sólo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las polimixinas son bactericidas en cualquier fase. El concepto de bactericida o bacteriostático no es, sin embargo, algo definitivo que caracterice a un determinado antibiótico, puesto que un antibiótico bacteriostático por su mecanismo de acción puede comportarse como bactericida en determinadas condiciones favorables; esto ocurre, por ejemplo, con los macrólidos (v. cap. 66).

Actualmente, atendiendo a la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada por el antibiótico en el lugar de la infección, se sugieren tres categorías de antimicrobianos: *a)* los que producen una acción bactericida poco relacionada con la concentración; esto ocurre con los β-lactámicos y los glucopéptidos, con los que se obtiene la máxima actividad bactericida cuando se alcanzan concentraciones de 5 a 10 veces mayores que la CMI. El aumento en la concentración por encima de ésto no se acompaña de mayor actividad ni de mayor duración del efecto postantibiótico (v. más adelante); *b)* los que poseen actividad bactericida concentración-dependiente, como los aminoglucósidos y las fluorquinolonas, y *c)* los que se comportan preferentemente como bacteriostáticos: macrólidos, tetraciclinas y cloranfenicol.

Como se ha indicado anteriormente, un mismo antibiótico puede mostrar actividad diferente frente a diversos microorganismos; incluso, la actividad puede ser distinta frente a un mismo microorganismo localizado en áreas geográficas distintas. El concepto de actividad antibacteriana exige una normalización o cuantificación que se consigue mediante los métodos utilizados *in vitro* para comprobar la susceptibilidad del microorganismo en relación con el antibiótico (antibiograma y técnicas de dilución). Con estos métodos se define:

a) La *concentración mínima inhibitoria* (CMI), que es la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.

b) La *concentración mínima bactericida* (CMB), que es la menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.

c) El *punto de corte* de sensibilidad, es decir, la concentración de antibiótico por debajo de la cual se considera sensible una determinada especie bacteriana.

Los valores obtenidos *in vivo* indican los grados de vulnerabilidad de las bacterias en dichas condiciones; pero estos valores no se identifican necesariamente con los obtenidos *in vitro,* ya que el tamaño del inóculo, las condiciones de vida, la existencia de sustancias endógenas, etc., hacen cambiar la respuesta del germen al antibiótico. Sin embargo, la CMI y la CMB poseen un alto valor orientativo, clasificándose la sensibilidad de un germen frente a un antibiótico en función de sus respectivas CMI. Lógicamente, es objetivo primario de la terapéutica conseguir una concentración tisular de antibiótico que supere las CMI, lo que no siempre se puede conseguir por varias causas: *a)* porque puede no ser fácil el acceso del antibiótico al sitio donde está ubicado el foco infeccioso; *b)* porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta, y *c)* porque el índice terapéutico, o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI, puede ser muy pequeño.

En el último supuesto y puesto que las CMB para un mismo antibiótico varían según los gérmenes, el índice terapéutico también varía según el tipo de agente causal.

Desde un punto de vista clínico, se considera que una cepa bacteriana es *sensible* a un antibiótico cuando las infecciones causadas por ella y tratadas con las dosis habituales del antibiótico responden satisfactoriamente. Son *resistentes* las cepas en las que es improbable un buen resultado terapéutico con las dosis máximas. Y son *moderadamente sensibles* las cepas bacterianas que exigen un incremento de la dosis habitual para conseguir su eliminación. El ejemplo de mayor interés terapéutico en la actualidad es el *Streptococcus pneumoniae* y su sensibilidad a la penicilina (v. cap. 64).

Junto al factor concentración también es preciso considerar el factor *tiempo,* o duración del contacto del antibiótico con el germen. Para ello, además de la accesibilidad del antibiótico al órgano o tejido en el que se asienta la infección, se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas que establecen las constantes de distribución y, sobre todo, de eliminación, lo que condiciona el ritmo de administración.

Además, es importante tener en cuenta que la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado después de la exposición del microorganismo al antibiótico. Este efecto persistente, denominado **efecto postantibiótico** (PAE), se observó poco tiempo después de la introducción de la penicilina en terapéutica, al comprobar que estafilococos expuestos a penicilina G durante 20 min y transferidos después a un medio libre de antibiótico, no recuperaban el crecimiento normal hasta pasadas 1-3 horas. Este hecho ha sido

Tabla 63-1. Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

Antibiótico	Estafilococos	*S. pneumoniae*	*E. faecalis*	*S. pyogenes*	*P. aeruginosa*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*E. cloacae*
1. *Inhibidores de la síntesis de la pared*								
Aztreonam	–	–	–	–	–	+	+	–
Cefalosporinas	+/++	++			0/+	+/++	+/++	+/++
Glucopéptidos	++	–	++	–	–	–	–	–
Imipenem	+++	+++			+++	+++	++/+++	+++
Penicilinas	++/+++	++/+++	+/++	++	–	–	–	–
2. *Inhibidores de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos*								
Aminoglucósidos	++/+++	–	–		+++	+++	++	++
Fluorquinolonas	++/+++	–	+/++	–	+++	+++	+++	++/+++
Macrólidos	+++	+++	–	+++	–	–	–	–
Rifampicina	+++	–	–	–	++/+++	+++	++/+++	–
Sulfamidas	++	–	–	–	–	–/+	–/+	–
Tetraciclinas	++	–	++	–	–	++/+++	–	–
Trimetoprima	++	–	–	–	–	–/+	–/+	–

–: < 0,5 h; +: 0,5-1,5 h; ++: 1,5-3,0 h; +++: > 3 h.
Modificado de Zhanel, 1994.

demostrado posteriormente por numerosos autores para la mayor parte de los antibióticos con diferentes especies bacterianas, constituyendo la base para la administración de antibióticos de semivida de eliminación corta con intervalos de 12 o 24 horas. La persistencia de la acción antibacteriana mantenida tras la exposición al antibiótico y una vez que éste ha desaparecido del medio, parece que es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

La duración del PAE se ha relacionado, como ocurre con la actividad antibacteriana, con la concentración que un determinado antibiótico alcanza en el lugar de la infección; aminoglucósidos y fluorquinolonas son buenos ejemplos de agentes con marcada actividad bactericida y PAE concentración-dependientes, pero también el tiempo durante el cual el microorganismo está expuesto a la acción del antibiótico parece que es importante. La mayor parte de los investigadores consideran en la actualidad que ambos parámetros, *concentración de antibiótico y tiempo de exposición,* influyen de forma similar en el PAE.

Asimismo, se ha sugerido que cuando se administran asociaciones de antibióticos, el PAE resultante podría ser la suma del producido por cada uno de los antibióticos cuando se administran por separado y que las bacterias previamente tratadas con concentraciones suprainhibitorias de antibióticos, mientras se encuentran en la fase de PAE, son muy sensibles a concentraciones subinhibitorias (sub-MIC) de agentes antibacterianos. Estas concentraciones subinhibitorias, en estas circunstancias, no sólo podrían retrasar el crecimiento bacteriano, sino también ejercer una acción bactericida. Sin embargo, también se ha comprobado en *E. coli* y *K. pneumoniae* una disminución en la actividad bactericida de β-lactámicos, aminoglucósidos o quinolonas mientras dichas bacterias se encontraban en fase de PAE provocada por rifampicina.

La duración del PAE *in vivo* puede ser modificada por varios factores: tamaño del inóculo, pH, tiempo de exposición al antibiótico, concentración de antibiótico alcanzada en el sitio de la infección, medio en el que se encuentra el antibiótico, etc. El mecanismo por el que se produce este efecto no se conoce bien en la actualidad, aunque en el caso de la eritromicina, las tetraciclinas o el cloranfenicol se ha sugerido que podría reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular. En el caso de los β-lactámicos que se unen a proteínas, muchas de las cuales son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana, el PAE podría reflejar el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas. En la tabla 63-1 se indican algunos antibióticos y sus correspondientes PAE sobre diferentes especies bacterianas.

3. Mecanismo de acción

A lo largo de los sucesivos capítulos se detallan los mecanismos bioquímicos por los que los antibióticos alteran la biología de los microorganismos. Se pueden resumir en los siguientes:

a) Inhibición de la síntesis de la pared celular, en fases diversas de la síntesis: β-lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina, bacitracina (v. fig. 64-5).

b) Desorganización de la membrana citoplásmica, lo que conduce a la desintegración celular: polimixinas, anfotericina B y nistatina.

c) Inhibición de la síntesis de proteínas, por actuar sobre ribosomas; en la iniciación (subunidad 30 S): tetraciclinas; en la elongación (subunidad 50 S): cloranfenicol, eritromicina y lincosaminas; en ambas, con muerte bacteriana: aminoglucósidos.

d) Interferencia en la síntesis y/o el metabolismo de

los ácidos nucleicos: rifampicina (ARN-polimerasa ADN-dependiente), quinolonas (ADN-girasas), metronidazol y antivíricos.

e) Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico: sulfamidas, sulfonas, pirimetamina y trimetoprima (v. cap. 68).

4. Resistencia bacteriana

Hay grupos bacterianos que no son afectados por un antibiótico, bien porque carecen del sitio de acción del antibiótico o porque es inaccesible. Esta situación se define diciendo que la bacteria es insensible o presenta *resistencia natural.* Todos los aislamientos de esta bacteria son resistentes a ese antibiótico de forma constante.

Otras especies son susceptibles al antibiótico, pero esto no impide que, por diferentes razones, se aíslen ocasionalmente variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico. En este caso se habla de *resistencia adquirida.*

Los primeros casos de resistencia se detectaron poco tiempo después de iniciarse el empleo de las sulfamidas y los antibióticos. Su aparición es una consecuencia de la capacidad de las bacterias, como todos los seres vivos, de evolucionar y adaptarse al medio en que habitan. Desde la aparición de las primeras cepas resistentes, la introducción de nuevos antibióticos es correspondida por la aparición de bacterias capaces de resistir a ese antibiótico. La aparición de cepas resistentes puede ocurrir localmente en una determinada especie y en una situación geográfica. Sin embargo, la capacidad bacteriana para compartir su información genética acaba diseminando la resistencia a otros géneros y la movilidad actual de la población se encarga de diseminar por el planeta las cepas resistentes.

La resistencia es *cruzada* cuando aparece resistencia simultánea a varios antibióticos de un mismo grupo que poseen estructura similar (resistencia cruzada homóloga) o antibióticos que tienen un mecanismo de acción parecido (resistencia cruzada heteróloga) o bien comparten el mismo sistema de transporte. La resistencia cruzada entre dos antibióticos puede ser recíproca, si la resistencia a uno entraña la resistencia a otro, y viceversa, o bien unidireccional si sólo se provoca en un sentido.

En la actualidad, la incidencia de cepas resistentes en algunas especies bacterianas es tan alta que frecuentemente conlleva problemas de tratamiento, lo que puede ser muy peligroso en el caso de infecciones como la tuberculosis. Aunque este problema es especialmente grave en el medio hospitalario, las bacterias resistentes son ubicuas y se encuentran tanto en portadores sanos como en bacterias ambientales que pueden constituir reservorios de bacterias resistentes.

Hay pocas dudas de que la principal causa de este problema haya sido el abuso de los antibióticos en la práctica médica y en otros sectores, como la ganadería, donde los antibióticos se han usado de forma masiva como aditivo en los piensos.

4.1. Origen de la resistencia

La resistencia implica necesariamente un cambio genético en la bacteria. Se denomina *gen de resistencia* a aquel que posee la nueva capacidad de conferir resistencia a un antibiótico a la bacteria que lo posee.

Existen básicamente dos mecanismos para explicar la aparición de un gen de resistencia a un antibiótico:

a) Un gen de resistencia puede aparecer por *mutación* de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para una acetilasa puede producir por mutación una proteína con especificidad alterada que es capaz de acetilar el cloranfenicol. La bacteria que posee ese gen mutado será resistente al cloranfenicol. El gen pasará a ser un gen de resistencia a cloranfenicol y su producto una cloranfenicol-acetiltransferasa.

b) Otro posible origen de los genes de resistencia a antibióticos son las propias *bacterias productoras de antibióticos.* No se debe olvidar que antibióticos como la estreptomicina son producidos por bacterias del género *Streptomyces* y que estas bacterias son bacterias del suelo, naturalmente resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomicetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia, lo que les ha permitido sobrevivir en presencia de antibióticos naturales, de ahí que los genes de resistencia puedan diseminarse a cualquier otra bacteria.

La *mutación* y la *movilidad de la información genética* en bacterias son mecanismos clave en la *aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos.*

Las mutaciones son cambios en la secuencia de nucleótidos que ocurren naturalmente por fallos de las polimerasas o por efecto de agentes como mutágenos químicos o la luz ultravioleta a la que las bacterias están frecuentemente expuestas. Un cambio en el ADN puede producir una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína que, como se ha explicado anteriormente, puede modificar la actividad de esa proteína. Las mutaciones pueden ocurrir en regiones no codificantes sino reguladoras, como los promotores, que promueven y regulan la transcripción de los genes. Estas mutaciones pueden producir la síntesis de una cantidad inusualmente alta o baja de una enzima, lo que también puede resultar en un fenotipo de resistencia.

Se acepta habitualmente que las mutaciones ocurren al azar sin estar favorecidas por la existencia de un antibiótico. El papel del antibiótico es seleccionar las mutaciones al constituir una fuerza selectiva que sólo favorece a los mutantes resistentes al antibiótico. Por lo tanto, en sentido estricto, el uso de los antibióticos no ha determinado la aparición de mutantes resistentes sino que los ha

seleccionado y ha producido su éxito evolutivo.

En algunos casos, una sola mutación es suficiente para la aparición del fenotipo resistente de alto nivel como es el caso de la resistencia ribosómica a la estreptomicina; en otros casos, la aparición del fenotipo resistente requiere la aparición de mutaciones sucesivas, como ocurre con la resistencia a las nuevas penicilinas, por acumulación de mutaciones en un gen de resistencia inicial o en una serie de genes diferentes. Un mecanismo habitual es que los genes de resistencia más primitivos sirvan de sustrato para la aparición por mutación de nuevos genes que confieren resistencia a nuevos antibióticos desarrollados a partir del antibiótico original. Esto es particularmente notable en el caso de las β-lactamasas (cap. 64).

4.2. Movilidad de los genes de resistencia

Tenemos que suponer que los genes de resistencia a antibióticos, como los demás, originalmente se encuentran localizados en el cromosoma bacteriano. Esto continúa siendo cierto para determinados genes de resistencia como es el caso de la resistencia a ácido nalidíxico o a rifampicina, y para todos los antibióticos en especies como *Mycobacterium tuberculosis.* Sin embargo, una característica habitual de muchos genes de resistencia es su localización en elementos extracromosómicos autónomos que se denominan *plásmidos,* y específicamente plásmidos R. Los plásmidos tienen habitualmente la capacidad de transferirse de una bacteria a otra por el proceso de la conjugación bacteriana. La conjugación es posible entre bacterias de diferentes géneros e incluso de diferente carácter Gram (conjugación interGram). Los plásmidos son un mecanismo general de transferencia genética cuya existencia se demostró en bacterias de la era preantibiótica, que los albergaban tan frecuentemente como las bacterias actuales. Por lo tanto, los plásmidos han servido simplemente de vehículo para la diseminación de los genes de resistencia. Una cuestión importante es determinar cómo los genes de resistencia han «desembarcado» en plásmidos desde su posición cromosómica original.

El principal mecanismo de este proceso lo han proporcionado los *trasposones* o elementos trasponibles. Un trasposón es un elemento genético presente en la mayoría de las bacterias (si no en todas), capaz de moverse de una posición a otra del cromosoma o de un cromosoma a un plásmido dentro de una misma bacteria. Los trasposones inicialmente no poseen genes de resistencia, pero no es difícil explicar la incorporación de uno o varios genes de resistencia en un trasposón. En las bacterias actuales encontramos trasposones que contienen uno o varios genes de resistencia, en innumerables combinaciones, tanto en plásmidos como en el cromosoma. También existen trasposones conjugativos que combinan la capacidad de trasponer con la de transferirse de bacteria a bacteria.

La diseminación de los genes de resistencia desde una posición cromosómica inicial hasta las numerosas localizaciones en las que ahora podemos encontrarlos ha sido posible en gran medida gracias a la colaboración de estos dos elementos: plásmidos y trasposones.

Se conocen algunos casos, como la resistencia a penicilina en enterococos, en los que el gen de resistencia es cromosómico, pero su análisis revela que ha sido adquirido de otra especie sin que sea evidente la colaboración de plásmidos o trasposones. Estos casos podrían explicarse por la adquisición del gen de otra bacteria, por otro proceso como la transformación o la transducción por un bacteriófago y la posterior incorporación en su propio cromosoma por recombinación homóloga.

4.3. Mecanismos generales de resistencia a antibióticos

El número de genes de resistencia a antibióticos identificados hasta la fecha es inmenso, pero los mecanismos mediante los cuales producen resistencia se pueden agrupar en unos pocos mecanismos generales:

a) Bloqueo del transporte del antibiótico. Se consigue resistencia a la fosfomicina por pérdida del sistema de transporte del glicerol-fosfato que es el que usa la fosfomicina para alcanzar el interior de la bacteria.

b) Modificación enzimática del antibiótico. El cloranfenicol se inactiva por acetilación catalizada por una cloranfenicol-acetiltransferasa.

c) Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo. La tetraciclina se expulsa de forma activa del interior de las bacterias resistentes.

d) Modificación del blanco o sitio de acción del antibiótico. La metilación del ARN23S en una posición específica confiere resistencia a los macrólidos que no pueden fijarse al ribosoma y producir su efecto inhibitorio.

e) Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio (bypass). La resistencia a trimetoprima se consigue produciendo una dihidrofolato-reductasa nueva que deja sin efecto la inhibición de la dihidrofolato-reductasa normal de la bacteria.

Puede ocurrir que un mismo gen confiera resistencia a varios antibióticos del mismo grupo (un gen *bla* produce una β-lactamasa que inactiva varios antibióticos β-lactámicos) o a varios antibióticos diferentes (genes *mar* que producen resistencia a varios antibióticos por alteración del transporte). En estos casos hablamos de resistencias cruzadas. No hay que confundir esta situación con otra en que se observa resistencia a varios antibióticos por acumulación de varios genes de resistencia diferentes. En estos casos hablamos de resistencia múltiple o multirresistencia. Tampoco es extraño que en una misma bacteria concurran simultáneamente dos mecanismos diferentes de resistencia al mismo antibiótico produciendo CMI muy altas. La resistencia a fosfomicina se consigue por bloqueo del transporte o por inactivación del antibiótico. En ambos casos, la CMI de las cepas resistentes es del orden de 0,1 mg/ml. Cuando en una bacteria concurren los dos mecanismos de resistencia a fosfomicina, la CMI puede ser mayor que 5 mg/ml.

4.4. Soluciones al problema de la resistencia

Como se esbozó al principio del tema, la resistencia en gérmenes que producen infecciones graves constituye un problema sanitario muy serio. No es extraño aislar cepas que son resistentes a todos los antibióticos generalmente en uso. Durante las últimas décadas se desarrollaron nuevos antibióticos, generalmente derivados de los primitivos, con actividad antibacteriana ampliada. A ello las bacterias han respondido generando nuevas versiones de los genes de resistencia. Si se tiene en cuenta que el problema de la resistencia es el resultado de la capacidad innata de las bacterias de adaptarse al medio, esto no debería extrañarnos y además permite predecir que, por muy ingeniosos que seamos diseñando nuevos antibióticos, existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia sugirió el diseño de fármacos que inhibiesen esos mecanismos (p. ej., inhibidores de enzimas inactivantes de antibióticos). Las bacterias evolucionaron produciendo nuevas enzimas inactivantes que no eran inactivadas por los inhibidores. Se están investigando nuevas alternativas a los antibióticos para la terapia antiinfecciosa, pero es más que probable que las bacterias acaben ganando también esta batalla. Por lo tanto, es más razonable actuar sobre el otro lado del problema, es decir, reducir la presión selectiva tan brutal que nosotros introducimos con el uso masivo de los antibióticos. Se ha de evitar el uso inapropiado y masivo de los antibióticos, procurando tener el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia y de sus bases microbiológicas y genéticas; esto debe ser tenido muy en cuenta a la hora de determinar el uso de los antibióticos más apropiados en cada caso.

5. Selección del antibiótico

El aumento progresivo en el número de antibióticos disponibles implica con frecuencia mayor dificultad en su empleo, ya que exige conocer con detalle sus diversos aspectos: actividad antibacteriana, características farmacocinéticas, toxicidad, etc. No es de extrañar, por lo tanto, que en ocasiones se utilicen incorrectamente y que, como consecuencia, disminuya su eficacia terapéutica, se favorezca la aparición de resistencias bacterianas, aumente en los pacientes la incidencia de reacciones adversas, sobre todo las sobreinfecciones, y se incremente el costo de los tratamientos, al utilizar, de forma muchas veces innecesaria y al amparo de una intensa promoción, los antibióticos más recientes.

5.1. Identificación etiológica

Antes de iniciar el tratamiento con antibióticos es necesario *asegurar la etiología de la fiebre,* ya que ésta no es necesariamente signo de infección y, aunque ésta exista, puede ser de etiología no tratable con antibióticos específicos (p. ej., infecciones víricas). Una vez confirmada, se debe investigar el microorganismo responsable por los datos clínicos y, siempre que sea posible, por estudios bacteriológicos. En las infecciones graves, una vez establecido el diagnóstico de aproximación, mientras se esperan los resultados microbiológicos, se iniciará el tratamiento empírico con el antibiótico más eficaz y menos tóxico, valorando la posibilidad de utilizar una asociación de antibióticos cuando se considere necesario en las infecciones de ciertos órganos (v. 6). Ante los resultados del estudio bacteriológico se valorará la posibilidad de cambiar el tratamiento, teniendo en cuenta que dicho cambio *sólo debe realizarse cuando la evolución clínica del paciente no sea favorable.*

Una vez identificado el germen y dado que puede ser sensible a varios antibióticos, se tendrá en cuenta su grado de sensibilidad mediante los métodos de valoración antes señalados. Se dará preferencia, en principio, a un antibiótico bactericida sobre otro bacteriostático, se preferirán antibióticos de espectro reducido, siempre que sea posible, y se tendrán en cuenta su toxicidad y el precio del preparado.

Junto a estos criterios generales, es necesario analizar todo un conjunto de factores que dependerá del paciente infectado.

5.2. Sitio de la infección

Es el factor más importante que debe tenerse en cuenta, ya que condiciona no sólo el fármaco indicado sino la dosis y la vía de administración. Se trata, en principio, de conseguir que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección alcance como mínimo la CMI adecuada para el germen infectante. La concentración que alcanza un fármaco en un tejido determinado depende de varios factores (v. caps. 4 y 5); de todos ellos, los más importantes son la irrigación del tejido, la capacidad de difusión del fármaco en función de su liposolubilidad y su grado de ionización y la inactivación debida a la presencia de pus o fibrina. La mala irrigación de ciertos tejidos infectados es la causa de los fracasos terapéuticos en ciertas endocarditis que cursan con vegetaciones, en las infecciones óseas y en las de tejidos desvitalizados. La mala penetración de la barrera hematoencefálica (BHE) impide la utilización de muchos antibióticos que podrían ser eficaces si sólo se atendiera a la CMI. La mayoría atraviesa con dificultad la BHE; ello sucede con los β-lactámicos, los aminoglucósidos, la eritromicina, la vancomicina y la anfotericina B (v. caps. correspondientes); cuando existe meningitis, la permeabilidad aumenta y se pueden alcanzar concentraciones terapéuticas con algunos de ellos (penicilina G y cefalosporinas de tercera generación), mientras que con otros es necesario recurrir a la administración intratecal o intraventricular (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina). Atraviesan bien la BHE el cloranfenicol, las sulfamidas, la isoniazida, la rifampicina y el cotrimoxazol. La penetración

de la BHE es más fácil en el recién nacido.

Sin embargo, en ocasiones, como ocurre en las infecciones urinarias, la concentración de ciertos antibióticos en el lugar de la infección puede ser muy superior a la alcanzada en el plasma y en los tejidos, siendo el tiempo de contacto entre el antibiótico y el germen superior al que se derivaría de la semivida de eliminación. En consecuencia, en este caso pueden ser útiles algunos antibióticos a pesar de que sus CMI frente a determinadas bacterias sean elevadas o a pesar de que sus semividas biológicas sean muy cortas se puede prolongar el intervalo de administración. Por ejemplo, en el caso de los aminoglucósidos, cuya semivida de eliminación es de 2 horas aproximadamente en condiciones normales, se puede prolongar el intervalo de administración a 24 horas para el tratamiento de infecciones urinarias, intervalo que es insuficiente en la mayor parte de los casos para tratar infecciones de otra localización a pesar del PAE demostrado.

5.3. Edad

La edad influye de varias maneras: modificando las características farmacocinéticas del producto o variando la sensibilidad del paciente frente a determinadas acciones tóxicas del antibiótico.

La función renal varía con la edad (v. cap. 7): está disminuida en el prematuro y el recién nacido, se normaliza entre los 2 y los 12 meses, y vuelve a disminuir a medida que el organismo envejece; es preciso recordar que el aclaramiento de creatinina puede estar reducido en el anciano aun cuando el nitrógeno ureico o la creatinina sérica sean normales, de ahí que en el anciano se deban vigilar las reacciones que son concentración-dependientes, como las alteraciones neurológicas que producen las concentraciones altas de β-lactámicos, la neutropenia de las penicilinas o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Es preciso tener en cuenta la escasa capacidad metabólica del recién nacido para inactivar el cloranfenicol, por lo que, si se administra a las dosis infantiles habituales, puede desencadenar el síndrome del niño gris (v. cap. 67). También en el recién nacido las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina en su fijación a la albúmina, desplazarla y provocar hiperbilirrubinemia capaz de ocasionar ictericia nuclear (v. cap. 68). Las tetraciclinas, debido a su avidez por el tejido óseo y dentario en formación, pueden perturbar el desarrollo y el crecimiento de estas estructuras de modo irreversible; por ello se deben evitar durante el embarazo, ya que pasan la placenta, y durante la infancia (v. cap. 67).

La capacidad metabólica del hígado puede estar disminuida en el anciano, aun cuando no se objetive lesión alguna; se sabe, por ejemplo, que la hepatotoxicidad de la isoniazida aumenta con la edad.

Finalmente, la edad puede contribuir a que haya variaciones en la secreción ácida del estómago, condicionando así la absorción de los antibióticos que pueden ser inactivados en un pH ácido. Se sabe que la acidez gástrica es menor en los niños menores de 3 años y que la frecuencia de aclorhidria se eleva a partir de los 40 años; por lo tanto y puesto que la penicilina G es inactivada por la acidez, la absorción de este antibiótico y de otros β-lactámicos por vía oral puede estar aumentada en los niños pequeños y en una proporción elevada de ancianos.

5.4. Embarazo y lactancia

Puesto que todos los antimicrobianos atraviesan la barrera placentaria en grado diverso, se debe tener en cuenta su posible acción sobre el feto. En la tabla 63-2 se resumen los principales efectos observados; en ella se puede apreciar también el alto grado de incertidumbre que existe en muchas ocasiones, ya que los efectos observados en animales no son transferibles de modo lineal a la especie humana (v. cap. 7).

Las penicilinas (con excepción de la ticarcilina), las cefalosporinas y la eritromicina no son teratógenas y pueden usarse en el embarazo. El metronidazol y la ticarcilina son teratógenos en animales, por lo que es mejor evitarlos; no se conoce la potencialidad teratógena de la rifampicina y la trimetoprima. Ya se ha indicado la acción tóxica de las tetraciclinas sobre los dientes y huesos del feto; a ello se suma la hepatotoxicidad que pueden provocar en embarazadas, sobre todo si existe insuficiencia renal previa. Teóricamente, los aminoglucósidos pueden llegar a lesionar la función auditiva del feto, pero este efecto sólo se ha comprobado en el caso de la estreptomicina administrada a madres con tuberculosis en las que el tratamiento es prolongado.

Aunque todos los antimicrobianos pasan a la leche, la mayoría se encuentra en concentraciones inferiores a las del plasma materno. Puesto que el pH de la leche es más ácido que el del plasma, se concentrarán más los fármacos que se ionicen como bases, lo que ocurre con la eritromicina, el metronidazol, el cotrimoxazol, la lincomicina y la isoniazida. Pero, aunque su concentración sea baja, se debe evitar la presencia en la leche de sulfamidas y ácido nalidíxico por el riesgo de producir hemólisis en lactantes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) (v. cap. 9), de cloranfenicol en las primeras semanas del lactante y de metronidazol por el peligro de toxicidad neurológica. Las tetraciclinas presentes en la leche materna se absorben con dificultad, pues suelen estar queladas.

5.5. Función renal

El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de los antibióticos depende del grado en que éstos son excretados en forma activa por el riñón, sea por filtración, por secreción o por ambos mecanismos. El hecho de no tener en cuenta la reserva funcional renal del paciente ha sido y es origen de numerosas intoxicaciones

Tabla 63-2. Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a]

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Recomendación
Antibacterianos		
Ácido nalidíxico	Desconocida. En animales inmaduros produce artropatía. En recién nacidos, aumento de presión intracraneal	Contraindicado
Aminoglucósidos	Dosis altas pueden producir ototoxicidad	Precaución
Azitromicina	Ninguna conocida	Probablemente inocuo
Aztreonam	Ninguna conocida	Probablemente inocuo
Cefalosporinas	Ninguna conocida	Probablemente inocuas
Claritromicina	Toxicidad en animales	Evitar
Clindamicina	No se conoce	Precaución[b]
Cloranfenicol	Desconocida. En el niño, «síndrome gris»	Precaución[b] particularmente a término
Cotrimoxazol	Véase trimetoprima	
Dapsona	No se conoce; carcinógena en ratas y ratones; reacciones hemolíticas en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	Precaución[b] particularmente a término
Eritromicina	No se conoce	Probablemente inocua
Espectinomicina	No se conoce	Probablemente inocua
Fluorquinolonas	Ortropatía en animales	Evitar
Imipenem-cilastatina	Tóxico en algunos animales embarazados	Precaución[b]
Metenamina	No se conoce	Probablemente inocua
Metronidazol	Ninguna conocida; carcinógeno en ratas y ratones	Precaución[b]
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica en recién nacidos con déficit de G-6-PD	Precaución[b], contraindicada en embarazo a término
Norfloxacino	Artropatía en animales inmaduros	Contraindicado
Penicilinas	Ninguna conocida	Probablemente inocuas
Penicilina + inhibidores β-lactamasas	Ninguna conocida	Probablemente inocuas
Sulfamidas	Hemólisis en recién nacidos con deficiencia de G-6-PD; aumento de riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos; teratogenia en algunos animales	Precaución[b], contraindicadas en embarazo a término
Tetraciclinas	Decoloración y displasia dentaria, inhibición de crecimiento óseo en fetos. Toxicidad hepática y uremia en uso IV a embarazadas con mala función renal o por sobredosificación	Contraindicadas
Timetoprima y cotrimoxazol	Teratógeno en ratas; antagonista de folatos	Precaución[b]
Vancomicina	Ninguna conocida	Probablemente inocuo
Antimicobacterias		
Capreomicina	No se conoce ninguna	Precaución[b]
Cicloserina	No se conoce	Precaución[b]
Dapsona	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Estreptomicina	Posible lesión ototóxica en feto	Precaución[b]
Etambutol	No se conoce ninguna. Teratógeno en animales	Precaución[b]
Etionamida	Teratógena en animales	Precaución[b]
Isoniazida	Embriocida en algunos animales	Precaución[b]
Pirazinamida	Se desconoce	Precaución[b]
Rifampicina	Teratógena en animales	Precaución[b]
Antifúngicos sistémicos		
Anfotericina B	No se conoce ninguna	Probablemente inocua
Flucitosina	Teratógena en ratas	Precaución[b]
Fluconazol	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Griseofulvina	Embriotóxica y teratógena en animales; carcinógena en roedores	Contraindicada
Itraconazol	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Ketoconazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	Precaución[b]
Miconazol	No se conoce ninguna	Precaución[b]
Nistatina	No se conoce	Probablemente inocua

Tabla 63-2. *(Continuación.)*

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Recomendación
Antivíricos sistémicos		
Aciclovir	Ninguna conocida	Precaución[b]
Amantadina	Teratógena y embriotóxica en ratas	Contraindicada
Didanosina	Ninguna conocida	Probablemente inocua
Foscarnet	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Ganciclovir	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Lamivudina	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Ribavirina	Mutágena, teratógena, embrioletal en casi todas las especies y, posiblemente, carcinógena en animales	Contraindicada
Saquinavir	Ninguna conocida	Probablemente inocua
Stavudina	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Vidarabina	Teratógena en ratas y conejos	Precaución[b]
Zalcitabina	Toxicidad en animales	Precaución[b]
Zidovudina	Desconocida; mutágena *in vitro*	Precaución[b]
Antiparasitarios		
Cloroquina	Ninguna conocida a dosis recomendadas para profilaxis de malaria	Probablemente inocua a dosis bajas
Crotamitón	No se conoce	Precaución[b]
Deshidroemetina	No está establecida, pero se sabe que es cardiotóxica	Contraindicada
Diloxánido	No está definida su seguridad	Precaución[b]
Emetina	No está establecida, pero se sabe que es cardiotóxica	Contraindicada
Furazolidona	No se conoce ninguna. Es carcinógena en roedores. Hemólisis en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	Precaución[b]. Contraindicada al final
Hidroxicloroquina	No se conoce ninguna a dosis recomendadas para profilaxis de malaria	Probablemente inocua a dosis bajas
Lindano	Se absorbe por la piel. Toxicidad potencial en el SNC del feto	Contraindicado
Mebendazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	Precaución[b]
Metronidazol	No se conoce ninguna. Carcinógeno en ratas y ratones	Precaución[b]
Niclosamida	No se absorbe; se desconoce toxicidad en el feto	Probablemente inocua
Oxamniquina	Embriocida en animales	Contraindicada
Paromomicina	Se absorbe mal, se desconoce toxicidad en el feto	Probablemente inocua
Pentamidina	No está definida su seguridad	Precaución[b]
Permetrina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	Probablemente inocua
Piperazina	Se desconoce	Precaución[b]
Pirantel	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	Probablemente inocuo
Piretrinas y butóxido de piperonilo	Se absorben mal; se desconoce toxicidad en el feto	Probablemente inocuos
Pirimetamina	Teratógena en animales	Precaución[b]
Pirimetamina + sulfadoxina	Teratógena en animales; aumenta el riesgo de ictericia nuclear en recién nacido	Precaución[b], sobre todo al final
Praziquantel	No se conoce ninguna	Probablemente inocuo
Primaquina	Hemólisis en déficit de G-6-PD	Contraindicada
Quinacrina	No está definida su seguridad	Precaución[b]
Quinina	Dosis altas provocan aborto; hipoplasia del nervio acústico y sordera en el feto; se han descrito alteraciones visuales, anomalías de extremidades y viscerales	Contraindicado
Suramina	Teratógena en ratones	Precaución[b]
Tiabendazol	No se conoce ninguna	Precaución[b]
Yodoquinol	No se conoce	Precaución[b]

[a] De *Medical Letter,* 1987 y Sanford JP, 1996.
[b] El término «precaución» significa que se debe utilizar sólo cuando hay una indicación poderosa en ausencia de otro tratamiento alternativo.

Tabla 63-3. Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal

Antibiótico	$t_{1/2}$ plasmática (horas)		Dosis		Intervalo entre dosis (horas)
	Normal	IR[a]	Inicial	Siguientes	
1. *Reducción importante de la dosis requerida*					
Amantadina	15-20	> 168	200 mg	100-200 mg	7 días
Amikacina	2	44-86	7,5 mg/kg	0,75 mg/kg	12-24
Estreptomicina	2-3	100-110	0,5 g (IM)	0,25 g	36
Flucitosina	3-6	70	28,5 mg/kg	15 mg/kg	24
Gentamicina	2	48-72	1,7 mg/kg	0,17 mg/kg	8-12
Kanamicina	3	30-80	7,5 mg/kg	0,75 mg/kg	12
Netilmicina	2,5	33	2,0 mg/kg	0,2 mg/kg	8-12
Tobramicina	2-3	56-72	2,0 mg/kg	0,17 mg/kg	8-12
Vancomicina	6	240	15 mg/kg	1,5 mg/kg	24
2. *Reducción moderada de la dosis requerida*					
Aciclovir	2-2,5	20	6,2 mg/kg	6,2 mg/kg	24
Azlocilina	1,0	5	45 mg/kg	45 mg/kg	12
Aztreonam	1,7-2,0	6-8,7	30 mg/kg	7,5 mg/kg	6
Carbenicilina	0,5-1,0	12,5	75 mg/kg	28 mg/kg	8
Cefalexina	1,0	5-30	15 mg/kg	2 mg/kg	12
Cefalotina	0,5	3-18	30 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Cefapirina	0,9	2,4	15 mg/kg	15 mg/kg	12
Cefazolina	1,9	32	15 mg/kg	4 mg/kg	12
Cefmenoxima	0,8	7,6	15 mg/kg	10 mg/kg	24
Cefmetazol	0,8	15	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Cefoxitina	0,7-1,0	22	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Cefradina	0,7	8-15	15 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Cefsulodina	1,9	13	30 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Ceftazidima	1,8	16-25	30 mg/kg	7,5 mg/kg	24
Ceftizoxima	1,7	25-36	30 mg/kg	7,5 mg/kg	24
Cefuroxima	1,4-1,8	20	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Fluconazol	30,0	—	200-400 mg	50-100 mg	24
Ganciclovir	2,7	29	5 mg/kg	1,25 mg/kg	24
Imipenem	0,8-1,0	3,5	15 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Moxalactam	2,2	19	25 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Norfloxacino	4,0	8	400 mg	400 mg	24
Ofloxacino	8,0	35	400 mg	200 mg	48
Penicilina G	0,5	7-10	30.000 U/kg	10.000 U/kg	8
Teicoplanina	45,0	61	6 mg/kg	2 mg/kg	24
Ticarcilina	1-1,5	13	45 mg/kg	28 mg/kg	12
Trimetoprima (TMP)	11,0	25	2 comprimidos	1 comprimido	
Sulfametoxazol (SMX)	9,0	27	(400 mg de SMX y 80 mg de TMP)		12
3. *Reducción escasa o nula de la dosis requerida*					
Amoxicilina	1,0	16	30 mg/kg	15 mg/kg	12
Ampicilina	0,5-1,0	8-20	30 mg/kg	15 mg/kg	12
Anfotericina B	10-18	40	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	1-2 días
Cefixima	3,1	—	400 mg	200 mg	24
Cefoperazona	1,6-2,4	2,2	30 mg/kg	20 mg/kg	12
Cefotaxima	1,5	2,7	30 mg/kg	30 mg/kg	12
Ceftriaxona	8,0	12-15	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Ciprofloxacino	3-5	5-10	750 mg	750 mg	24
Clindamicina	2,4	6,0	8,5 mg/kg	4,0 mg/kg	6
Cloranfenicol	2-3	3-4	10 mg/kg	10 mg/kg	6
Cloxacilina	0,5	0,8	15 mg/kg	15 mg/kg	4-6
Doxiciclina	18,5	20,9	200 mg/kg	100 mg	24
Eritromicina	1,4	5,6	7 mg/kg	7 mg/kg	6
Etambutol	4,0	8,0	15 mg/kg	5 mg/kg	24
Etionamida	2-4	7,0	0,5-1,0 g	0,5-1,0 g	24
Isoniazida	1,5	1,3-10,7	5 mg/kg	5 mg/kg	24

Tabla 63-3. *(Continuación.)*

Antibiótico	$t_{1/2}$ plasmática (horas)		Dosis		Intervalo entre dosis (horas)
	Normal	IR[a]	Inicial	Siguientes	
Ketoconazol	8,0	7,0	200 mg	200-400 mg	24
Meticilina	0,5	4,0	30 mg/kg	30 mg/kg	4
Metronidazol	6-14	8-15	7,5 mg/kg	7,5 mg/kg	6
Mezlocilina	1,1	1,6	50 mg/kg	25 mg/kg	6
Oxacilina	0,5	2,0	15 mg/kg	15 mg/kg	4
Pefloxacino	7-10	12,0	400 mg	400 mg	12
Piperacilina	1,3-1,5	1,2-3,1	50 mg/kg	50 mg/kg	12
Rifampicina	2-3	2-5	600 mg/día	600 mg/día	24
Zidovudina	1,0	1,6	200 mg	200 mg	4
4. *Antibióticos contraindicados*					
Ácido nalidíxico	1,5	21			
Bacitracina	1,5	?			
Metenamina	3-6	?			
Nitrofurantoína	0,3	1,0			
Tetraciclina	8,5	57-108			

[a] Insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} < 5,0 ml/min). De Sanford JP, 1996.

por antibióticos; con ello no se pretende desaconsejar la utilización de un antibiótico si está indicado realmente, cuando basta con adaptar la dosis al grado de insuficiencia renal. Esto se consigue mediante la reducción de cada dosis o la prolongación del intervalo interdosis, siendo este último procedimiento el más utilizado.

Puesto que la eliminación renal difiere según los antibióticos, conviene distribuirlo en función del grado de excreción.

Existen diversos nomogramas para calcular la dosis según el grado de insuficiencia renal (v. cap. 8). En las tablas 63-3 y 63-4 se exponen, a título orientativo, las dosis recomendadas para los diversos grupos de antibióticos en la insuficiencia renal grave y en situaciones que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. Como puede verse, en la mayor parte de los casos, la modificación consiste en una reducción de las dosis, aumentando ligeramente el intervalo de administración. En casos de insuficiencia renal con Cl_{Cr} > 5 ml/min son necesarias dosis mayores, que deben calcularse teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina en cada paciente. En cualquier caso, y especialmente para los antibióticos con toxicidad dosis-dependiente, el ajuste de la dosis debe hacerse de forma individualizada mediante la monitorización de los niveles plasmáticos.

5.6. Función hepática

En caso de insuficiencia hepática se debe reducir la dosis de los antibióticos que se eliminan por metabolización en el hígado; tal es el caso del cloranfenicol, los macrólidos y las lincosaminas. La semivida de la rifampicina y de la isoniazida está prolongada también en los pacientes con cirrosis. Asimismo, la concentración biliar de los antibióticos que se eliminan por esta vía puede disminuir en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucción biliar, como es el caso de la ampicilina y la nafcilina.

Debe considerarse también la posibilidad de tener que administrar antibióticos potencialmente hepatotóxicos en enfermos con insuficiencia hepática. No existen normas definidas porque se carece de datos seguros, pero parece aconsejable prescindir en lo posible de estos fármacos, tanto más cuanto más activo sea el proceso hepático. Esto es particularmente necesario con la isoniazida, la rifampicina, las tetraciclinas, la pirazinamida, la griseofulvina, la etionamida y el ketoconazol. En las tablas 63-5 a 63-7 se exponen los datos farmacocinéticos y la dosificación de los antibióticos en la enfermedad hepática.

5.7. Peculiaridades idiosincrásicas

La existencia de peculiaridades genéticas o metabólicas influye sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico. Tal ocurre, por ejemplo, con los pacientes que tienen un déficit de G-6-PD, en los que pueden ocasionar hemólisis las sulfamidas, la nitrofurantoína, la furazolidona, las sulfonas, el cloranfenicol y la cloroquina. En los acetiladores lentos, la isoniazida muestra mayor tendencia a producir neurotoxicidad. Por causas no bien conocidas, la administración IM de antibióticos en los enfermos diabéticos presenta menor biodisponibilidad.

5.8. Otros factores

Además, hay que tener en cuenta algunos factores locales que pueden impedir la adecuada respuesta al trata-

Tabla 63-4. Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD)

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Amikacina	5-7 mg/kg	15-20 mg/l/día
Gentamicina	1-2 mg/kg	3-4 mg/l/día
Netilmicina	2 mg/kg	3-4 mg/l/día
Cefazolina	0,5-1,0 g	0,5 g/12 h
Cefepima	1 g	—
Cefotaxima y ceftizoxima	1 g	1 g/día
Cefoxitina	1 g	1 g/día
Ceftazidima	1 g	0,5-1 g/día
Aztreonam	0,5 g	1 dosis para GFR < 10
Claritromicina	1 dosis normal	No necesita
Clindamicina	No necesita	No necesita
Eritromicina	No necesita	No necesita
Imipenem	250 mg (repetir/12 h)	1 dosis para GFR < 10
Metronidazol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Teicoplanina	1 dosis normal para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Trimetoprima	1 dosis normal	1 dosis/24 h
Vancomicina	1 g/semana	1 g/semana
Amoxicilina	1 dosis normal	250 mg/12 h
Mezlocilina	No necesita	No necesita
Penicilina G	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Piperacilina	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Ticarcilina	3 g si GFR < 10	3 g/12 h
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	250 mg/8 h
Ofloxacino	100 mg/12 h	1 dosis si GFR < 10
Etambutol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Etionamida	No necesita	No necesita
Pirazinamida	Si diálisis 3/semana: 40 mg/kg 24 h antes de diálisis	—
Anfotericina B	No necesita	1 dosis para GFR < 10
Fluconazol	200 mg	1 dosis para GFR < 10
Flucitosina	1 dosis normal	0,5-1,0 g/24 h
Aciclovir	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Famciclovir	No hay datos	No hay datos
Valaciclovir	1 dosis para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Didanosina	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Foscarnet	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Ganciclovir. Inducción: 5 mg/kg/12 h IV	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mantenimiento: 5 mg/kg/24 h IV	0,6 mg/kg	—
Zidovudina	100 mg	1 dosis para GFR < 10

GFR: tasa de filtrado glomerular. De Sanford JP, 1996.

miento: *a)* la existencia de pus o tejido necrótico representa una dificultad para que el antibiótico alcance la concentración suficiente en el sitio de la infección, siendo necesaria, en la mayor parte de los casos, la limpieza quirúrgica de la zona; *b)* la existencia de procesos obstructivos (litiasis renal o biliar) que favorecen la estasis y el crecimiento bacteriano, dificultando la llegada del antibiótico al sitio de la infección; *c)* la presencia de cuerpos extraños (material de sutura, prótesis, catéteres y sondas) que contribuyen a mantener la infección, quizá porque alteran localmente los mecanismos de defensa, y *d)* por último hay que tener en cuenta que la presencia de microorganismos anaerobios puede reducir la actividad de algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos).

5.9. Monitorización

De lo expuesto se desprende la conveniencia de monitorizar los niveles plasmáticos de los antibióticos que presenten mayor problemática en su utilización. En el caso de los antibióticos, como para los restantes grupos terapéuticos, el objetivo de la monitorización es «lograr la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad», cuando ambos están relacionados con la concentración de fármaco alcanzado; sin embargo, mientras que para los restantes fármacos la correcta dosificación debe basarse exclusivamente en las características del paciente, que condicionan el comportamiento cinético del fármaco en el organismo, en el caso de los antibióticos además hay que tener en cuenta el tipo de microorganismo respon-

Tabla 63-5. Variaciones farmacocinéticas de algunos antibióticos en la enfermedad hepática

Antibiótico	Cl_R	Cl_{NR}	V_d	$t_{1/2}$
Aztreonam	±	±	↑	↑
Cefoperazona	↓	↓	↑	↑↑
Cefotaxima	↓	↓	↑	↑↑
Ceftriaxona	–	↑	↑	↑
Mezlocilina	↓			↑
Ofloxacino	↓			↑
Pefloxacino	↓			↑↑
Eritromicina	↓	↓	↑	↑
Metronidazol	↓			↑↑
Vancomicina	↓	↓	↓	↑↑↑

Cl_R: aclaramiento renal; Cl_{NR}: aclaramiento extrarrenal; V_d: volumen de distribución; $t_{1/2}$: semivida de eliminación.
Modificado de Westphal, 1993.

Tabla 63-6. Antibióticos con concentración biliar igual o mayor a la plasmática

1. *Antibacterianos*
   - Ampicilina
   - Mezlocilina
   - Piperacilina
   - Cefoxitina
   - Cefmetazol
   - Ceftriaxona
   - Cefoperazona
   - Tetraciclinas
   - Eritromicina
   - Clindamicina
   - Rifampicina
   - Ciprofloxacino
   - Metronidazol
2. *Antifúngicos*
   - Anfotericina B

De Sanford JP, 1996.

Tabla 63-7. Antibióticos cuya dosis debe modificarse en disfunción hepática grave

1. *Antimicrobianos*
   - Cefoperazona
   - Eritromicina
   - Clindamicina
   - Rifampicina
   - Cloranfenicol
   - Isoniazida
   - Metronidazol
   - Pirazinamida
2. *Antifúngicos*
   - Intraconazol
   - Ketoconazol
3. *Antivíricos*
   - Didanosina
4. *Antiparasitarios*
   - Praziquantel

De Sanford JP, 1996.

sable, su sensibilidad a los antibióticos y la localización de la infección.

La monitorización de los antibióticos, como ocurre con otros grupos terapéuticos, es necesaria: *a)* para antibióticos de índice terapéutico pequeño (aminoglucósidos y vancomicina); *b)* en pacientes en los que, a pesar de una dosificación aparentemente adecuada, la respuesta al tratamiento no es favorable; *c)* cuando existen variables por parte del paciente que puedan incidir sobre el nivel en equilibrio estacionario, incrementándose el riesgo de toxicidad (p. ej., insuficiencia renal, recién nacidos y ancianos), y *d)* en tratamientos muy prolongados con antibióticos de toxicidad potencial elevada (p. ej., gentamicina en el tratamiento de la endocarditis bacteriana).

Es importante tener en cuenta que la determinación de las concentraciones plasmáticas de antibióticos debe realizarse en dos muestras de sangre: la primera (concentración mínima o *valle*) debe extraerse al final del intervalo de administración, inmediatamente antes de la administración de la dosis siguiente; la segunda muestra (concentración máxima o *pico*) a los 30 min de la administración de una dosis IV en el caso de los aminoglucósidos y a los 60 min de la administración IV de una dosis de vancomicina. La primera determinación debe realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado la fase de equilibrio estacionario, lo que en el caso de los antibióticos ocurre muy rápidamente (aproximadamente a las 24 horas de iniciado el tratamiento). El intervalo terapéutico es difícil de precisar, puesto que la concentración de antibiótico necesaria dependerá del germen responsable, de la CMI para un determinado antibiótico y de la localización de la infección; es fácil comprender que la concentración plasmática necesaria para el tratamiento de una infección urinaria con aminoglucósidos puede ser mucho más baja que si lo que se pretende tratar es una infección localizada en un tejido al que este grupo de antibióticos accede con dificultad (p. ej., una endocarditis o una osteomielitis). La concentración tóxica está, sin embargo, bastante bien establecida (para la gentamicina, por ejemplo, en el mínimo, nunca debe superar los 2 μg/ml), pero el fracaso terapéutico, en el caso de las infecciones, no siempre puede ser atribuido a concentraciones plasmáticas insuficientes, sino a otros factores, como el desarrollo de resistencias, alteraciones en el órgano afectado que impidan la penetración del antibiótico, etc.

6. Asociaciones de antibióticos

Al igual que ocurre con otros fármacos, es preferible por principio utilizar un único antibiótico para el tratamiento de una infección. Las ventajas de este principio son claras: se evitan riesgos tóxicos innecesarios, se reduce el costo, disminuye la posible aparición de resistencias aunque, en casos de resistencia por un solo escalón, puede ocurrir exactamente lo contrario (p. ej., tratamiento de la tuberculosis).

Cuando se analiza la acción de dos antibióticos sobre un cultivo bacteriano puro *in vitro,* aparecen las siguientes respuestas:

a) Sinergia: la acción combinada de los antibióticos es mayor que la suma de ambas cuando se administran por separado.

Tabla 63-8. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Meningitis	*Neisseria meningitidis*	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	10 mg/kg/12 h (4 dosis)
		Alternativas		
		Minociclina	200 mg (1.ª dosis) y 100 mg/12 h (3 días)	4 mg/kg (1.ª dosis) y 2 mg/kg/12 h (3 días)
		Ciprofloxacino	750 mg (dosis única)	No recomendado
		Ceftriaxona	250 mg IM (dosis única)	< 12 años: 125 mg (dosis única)
	Haemophilus influenzae de tipo B	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	20 mg/kg/24 h (4 días)
Oftalmía del recién nacido	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Eritromicina (0,5 %) o tetraciclina (1 %) o nitrato de plata (1%)		1-2 gotas
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida	300 mg/24 h	10 mg/kg/día (dosis máxima: 300 mg/día
Celulitis recurrente	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	
Bacteriuria durante el embarazo	*Escherichia coli*	Amoxicilina	500 mg/24 h (10 días)	
Contacto sexual sospechoso de infección	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Doxiciclina ±	100 mg/12 h (7 días)	
		Ceftriexona	125 mg	
		Alternativa		
		Ceftriaxona[a]	250 mg/24 h (7 días)	
	Treponema pallidum	Penicilina G benzatina[a]	2.400.000 U (dosis única)	
Fiebre reumática	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	< 25 kg, 600.000 U > 25 kg, 1.200.000 U (cada 4 semanas)
		Alérgicos a la penicilina: eritromicina	30 mg/kg/día	250 mg/12 h
Cólera	*Vibrio cholerae*	Tetraciclina	250 mg/6 h (5 días)	< 10 años, 500 mg/día > 10 años, 1 g/día (5 días)
Diarrea de los viajeros	*Escherichia coli* *Campylobacter* *Shigella* *Salmonella*	Cotrimoxazol o doxiciclina	160 mg TMP y 800 mg SMX/día 100 mg/día	10 mg TMP y 50 mg SMX/día No recomendada
		Alternativas		
		Ciprofloxacino	500 mg/día	No recomendada
		Norfloxacino	400 mg/día	No recomendada
Endocarditis bacteriana				
Manipulaciones dentarias y de las vías respiratorias superiores				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g, 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
En alérgicos a penicilinas		Eritromicina	1 g, 2 h antes y 1,5 g, 6 h después[b]	20 mg/kg, 2 h antes y 10 mg/kg, 6 h después

Tabla 63-8. *(Continuación.)*

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
b) Vía parenteral (pacientes con alto riesgo)		Ampicilina	2 g IM o IV, 30 min antes de la intervención	50 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención	2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
En alérgicos a las penicilinas		Vancomicina	1 g IV (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención	20 mg/kg IV (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención
Intervenciones gastrointestinales y genitourinarias				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes de alto riesgo)		Ampicilina	2 g IM o IV, 30 min antes de la intervención	50 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención	2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
En alérgicos a penicilinas		Vancomicina	1 g IV (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención	20 mg/kg IV (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención	2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención

[a] Algunos autores recomiendan la asociación de doxiciclina y ceftriaxona, tanto en la profilaxis de la gonococia como en la de la sífilis.
[b] Algunos autores consideran que una sola dosis es suficiente.

b) Adición: la acción combinada es igual a la suma de las acciones independientes.

c) Antagonismo: la acción combinada es inferior a la del producto más eficaz cuando se emplea solo.

d) Indiferencia: la acción combinada no es más potente que la del producto más eficaz cuando se emplea solo.

Está justificada la asociación de antibióticos en las siguientes situaciones:

a) Para impedir la aparición de resistencias a antibióticos. Se ha demostrado claramente su utilidad en el tratamiento de micobacterias, tanto la tuberculosa como la leprosa y otras atípicas (v. cap. 69). Es posible que evite también la resistencia a rifampicina en infecciones estafilocócicas.

b) Como terapéutica inicial. En pacientes inmunodeprimidos o en infecciones graves cuya etiología aún no está determinada y se desea cubrir el espectro de la manera más amplia posible.

c) En infecciones mixtas. Se dan sobre todo en infecciones peritoneales, pélvicas, en abscesos cerebrales, en infecciones de inmunodeprimidos y algunas otras.

d) Para reducir la toxicidad. En el caso de que la dosis completa de un antibiótico produzca un efecto tóxico, cabría reducir el riesgo mediante una disminución de la dosis, completando el efecto con otro antibiótico. En la práctica, este caso es raro; se demostró claramente en la asociación de tres sulfamidas (sulfamerazina, sulfapiridina y sulfametazina), cuya suma ejercía una acción antimicrobiana aditiva, pero reducía el riesgo de precipitación urinaria. Actualmente está en estudio la utilización de la asociación rifampicina-anfotericina B en el tratamiento de micosis sistémicas; con la asociación se requieren dosis menores del antifúngico que, como se sabe, produce una elevada nefrotoxicidad.

e) Producción de sinergias. Existen combinaciones sinérgicas, bien demostradas en la clínica, aunque en menor cantidad que las que se observan *in vitro.* Son de destacar las siguientes:

Tabla 63-9. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos quirúrgicos

Tipo de intervención	Gérmenes probables	Fármacos recomendados	Dosis
1. LIMPIA			
Cardíaca	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Enterobacteriaceae* *Corynebacterium*	Cefazolina o vancomicina[a]	2 g 1 g
Vascular			
Cirugía arterial, prótesis o incisión inguinal	S. *aureus* S. *epidermidis* *Enterobacteriaceae*	Cefazolina o vancomicina[a]	1 g 1 g
Amputación por isquemia	S. *aureus* *S. epidermidis* *Enterobacteriaceae* *Clostridium*	Cefazolina o cefoxitina	2 g
Ortopédica			
Prótesis total de cadera	S. *aureus* *S. epidermidis*	Cefazolina o vancomicina[a]	2 g 1 g
Neurocirugía[b]	*S. aureus* *S. epidermidis* *E.* gramnegativas	Cefazolina o vancomicina con o sin gentamicina	2 g 1 g 1,5 mg/kg
Oftalmológica	*S. aureus* *S. epidermidis* *Streptococcus* *E*. gramnegativas *Pseudomonas*	Gentamicina o tobramicina o asociación gramicidina, neomicina y palimixina B	Múltiples gotas (via tópica) durante 2-24 h
2. LIMPIA-CONTAMINADA			
Cabeza y cuello (entrada en cavidad orofaríngea)	*S. aureus* Coliformes Anaerobios orales	Cefazolina	2 g
Gastroduodenal	Bacilos gramnegativos Cocos grampositivos	Sólo en pacientes de alto riesgo: cefazolina	2 g
Vías biliares	*Enterobacteriaceae* *Enterococcus faecalis* *Clostridium*	Sólo en pacientes de alto riesgo: cefazolina	2 g
Cirugía electiva de colon[c,d]	*Enterobacteriaceae* Anaerobios	*a)* Vía oral (suficiente en cirugía programada): Neomicina + eritromicina base *b)* Vía parenteral: Cefoxitina o cefmetazol	1 g 2 g 2 g
Cirugía de colon urgente o en presencia de obstrucción	*Enterobacteriaceae* Anaerobios	Cefoxitina[e] o cefmetazol En alérgicos a penicilina: Clindamicina + gentamicina	2 g 2 g 600 mg 1,5 mg/kg
Apendicectomía	*Enterobacteriaceae* Anaerobios	Cefoxitina o cefmetazol En alérgicos a la penicilina: Metronidazol	2 g 2 g 500 mg
Histerectomía vaginal o abdominal	*Enterobacteriaceae* Anaerobios *E. faecalis* *S. epidermidis*	Cefazolina o cefoxitina o cefmetazol	1 g (3 dosis) 2 g (3 dosis) 2 g (3 dosis)

Tabla 63-9. *(Continuación.)*

Tipo de intervención	Gérmenes probables	Fármacos recomendados	Dosis
Cesáreas	Igual que en histerectomía	Sólo en pacientes de alto riesgo:	
		Cefazolina	1 g (después de pinzar el cordón)
Aborto	Igual que en histerectomía	Primer trimestre (en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica):	
		Penicilina G	1 millón U IV
		o doxiciclina	300 mg oral
		Segundo trimestre:	
		Cefazolina	1 g IV
3. SUCIA			
Rotura visceral	*Enterobacteriaceae*	Cefoxitina, con o sin	1 g/6 h
	Anaerobios	gentamicina	1,5 mg/kg/8 h
	E. faecalis	o clindamicina +	600 mg/6 h
		gentamicina	1,5 mg/kg/8 h
Herida traumática	*S. aureus*	Cefazolina	2 g/8 h
	Streptococcus del grupo A		
	Clostridium		

[a] Sólo en hospitales con porcentaje significativo de *S. aureus* y *S. epidermidis*, resistente a meticilina, o en pacientes alérgicos a la penicilina. Su administración IV debe hacerse en infusión de 60 min, teniendo en cuenta que la $C_{máx}$ se alcanza 1 hora después de terminar la infusión.
[b] Aunque la mayor parte de los autores consideran injustificada la profilaxis, otros la recomiendan. La decisión debe tomarse en cada hospital, previo estudio del índice de infección y los patógenos responsables.
[c] Además es imprescindible la limpieza mecánica del intestino.
[d] Administrar a las 13, 14 y 23 horas del día previo a la intervención.
[e] Una dosis al comienzo de la intervención y tres más en el postoperatorio inmediato.

α) Infecciones por enterococos (p. ej., endocarditis). Las penicilinas facilitan la penetración de aminoglucósidos en las bacterias.

β) Infecciones por *Streptococcus viridans,* en las que hay una buena sinergia entre penicilina G y estreptomicina o gentamicina, aunque en muchas de estas infecciones basta la penicilina G sola.

γ) Infecciones por *Staphylococcus aureus.* La asociación de la rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida, evitando el desarrollo de resistencias a la rifampicina sola. También es sinérgica la asociación de cloxacilina o vancomicina a los aminoglucósidos.

δ) Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa.* Los aminoglucósidos muestran sinergia con la carbenicilina, la ticarcilina y las ureidopenicilinas; probablemente, el mecanismo es similar al descrito para enterococos.

ε) Infecciones graves por *Klebsiella.* Puede apreciarse sinergia entre las cefalosporinas y los aminoglucósidos.

La sinergia de ciertas combinaciones ha podido diseñarse previamente a partir del análisis de los mecanismos de acción. Es lo que ocurre con la combinación de inhibidores de la dihidrofólico-reductasa y las sulfamidas; la trimetoprima con sulfametoxazol (o con sulfadiazina o con sulfamoxol) se emplea en diversas infecciones bacterianas (v. cap. 68) y la pirimetamina con sulfadoxina en la malaria (v. cap. 73). Otra sinergia de interés es la combinación de inhibidores de β-lactamasas con antibióticos β-lactámicos, como es el caso del ácido clavulánico con amoxicilina y del sulbactam con la ampicilina (v. cap. 64).

La anfotericina B, al desestructurar la membrana de ciertos hongos, puede facilitar la penetración de la flucitosina; de este modo, con dosis menores de anfotericina B (y, por lo tanto, menos tóxicas) se puede incrementar la eficacia antifúngica, sobre todo en ciertas micosis graves.

Antagonismos. En estudios *in vitro* y basándose en el mecanismo de acción de los diferentes antibióticos, se han observado numerosos antagonismos, especialmente entre los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana, como los β-lactámicos, y los antibióticos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas). *In vivo,* el antagonismo no siempre se manifiesta como una falta de respuesta clínica, de manera tan clara. Por ejemplo, es tradicionalmente aceptada la asociación ampicilina + cloranfenicol en el tratamiento de las meningitis por *Haemophilus influenzae,* así como en los abscesos cerebrales. Aunque en muchos casos la asociación ha resultado eficaz, en otros casos la respuesta clínica ha sido favorable al suprimir uno de los dos antibióticos, en ge-

Tabla 63-10. Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a]

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
COCOS GRAMPOSITIVOS		
Staphylococcus aureus o S epidermidis		
No productores de penicilinasa	Penicilina G o V	Cefalosporina de 1.ª generación, vancomicina, imipenem, clindamicina y ciprofloxacino
Productores de penicilinasa	Penicilina resistente a penicilinasa	Cefalosporina de 1.ª generación, vancomicina, amoxicilina + ácido clavulánico, ampicilina + sulbactam, imipenem, clindamicina, ciprofloxacino y ofloxacino
Resistentes a meticilina	Vancomicina con o sin rifampicina	Ciprofloxacino, ofloxacino, cotrimoxazol y teicoplanina
Streptococcus pyogenes (grupo A y grupos C y G)	Penicilina G o V	Eritromicina, cefalosporina de 1.ª generación y vancomicina
Streptococcus del grupo B	Penicilina G o ampicilina	Cefalosporina de 1.ª generación, vancomicina y eritromicina
Streptococcus viridans	Penicilina G con o sin estreptomicina o gentamicina	Cefalosporina de 1.ª generación y vancomicina
Enterococcus faecalis		
Endocarditis y otras infecciones graves	Ampicilina o penicilina G con gentamicina	Vancomicina con gentamicina
Infecciones urinarias no complicadas	Ampicilina o amoxicilina	Nitrofurantoína, norfloxacino y ciprofloxacino
Estreptococos anaerobios *(Peptostreptoccus)*	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina y vancomicina
Streptococcus pneumoniae	Penicilina G o V	Eritromicina, cefalosporina de 1.ª generación, cloranfenicol y vancomicina
COCOS GRAMNEGATIVOS		
Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + ácido clavulánico	Cotrimoxazol, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino, enoxacino, ofloxacino, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, azitromicina y claritromicina
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona y cefixima	Espectinomicina, cotrimoxazol, fluorquinolonas y ciprofloxacino
Neisseria meningitidis	Penicilina G, ceftriaxona o cefotaxima	Ceftizoxima, cotrimoxazol, sulfamidas, cloranfenicol y doxiciclina
BACILOS GRAMPOSITIVOS		
Bacillus anthracis	Doxiciclina o ciprofloxacino	Eritromicina y penicilina G
Clostridium perfringens	Penicilina G	Cloranfenicol, metronidazol, clindamicina y doxiciclina
Clostridium tetani	Penicilina G y metronidazol	Tetraciclina e imipenem
Clostridium difficile	Vancomicina	Metronidazol y bacitracina
Corynecbacterium diphtheriae	Eritromicina	Penicilina G
Corynebacterium jeikeium	Vancomicina	Ciprofloxacino
Listeria monocytogenes	Ampicilina con o sin gentamicina	Cotrimoxazol, tetraciclina y eritromicina
ENTEROBACILOS GRAMNEGATIVOS		
Bacteroides		
Infecciones orofaríngeas	Metronidazol	Clindamicina, cefoxitina, metronidazol, imipenem y piperacilina-tazobactam
Infecciones gastrointestinales	Clindamicina o metronidazol	Cefoxitina, cloranfenicol, mezlocilina, ticarcilina, piperacilina, imipenem, ticarcilina + ácido clavulánico, ampicilina + sulbactam
Campylobacter fetus o C. jejuni	Eritromicina o ciprofloxacino	Tetraciclina, gentamicina e imipenem
Enterobacter	Imipenem y meropenem	Aminoglucósidos, carbenicilina, ticarcilina, ureidopenicilinas, cotrimoxazol, fluorquinolonas y aztreonam

Tabla 63-10. *(Continuación.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Escherichia coli	Ampicilina y aminoglucósidos	Cefalosporinas, penicilinas antipseudomonas, cotrimoxazol, aminoglucósidos, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, ampicilina + sulbactam, fluorquinolonas y aztreonam
Klebsiella pneumoniae *Klebsiella oxytoca*	Cefalosporinas de 3.ª generación Ciprofloxacino	Aminoglucósidos, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol, imipenem, penicilinas, tetraciclinas, temocilina, aztreonam y ciprofloxacino
Proteus mirabilis	Ampicilina	Cefalosporinas, penicilinas antipseudomonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol, imipenem, cloranfenicol, fluorquinolonas y aztreonam
Proteus indol-positivo	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona	Aminoglucósidos, penicilinas, antipseudomonas, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, cotrimoxazol, ampicilina-sulbactam, tetraciclinas, fluorquinolonas, aztreonam y ceftazidima
Providencia stuartii	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona, amikacina y ciprofloxacino	Imipenem, ticarcilina + ácido clavulánico, aminoglucósidos, penicilinas antipseudomonas, cotrimoxazol, cloranfenicol, cefoxitina y ceftazidima
Salmonella typhi	Ceftriaxona y ciprofloxacino	Ampicilina, amoxicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol
Otras salmonelas	Ampicilina o amoxicilina	Cloranfenicol, cotrimoxazol, ciprofloxacino
Serratia	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona y amikacina	Aminoglucósidos, imipenem, cotrimoxazol, ceftazidima, penicilinas antipseudomonas, fluorquinolonas y aztreonam
Shigella	Cotrimoxazol y fluorquinolonas	Cloranfenicol, tetraciclinas y ampicilina
Yersinia enterocolitica	Cefalosporinas de 3.ª generación	Aminoglucósidos, tetraciclinas y ciprofloxacino
OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS		
Acinetobacter (Mima, Herellea)	Imipenem y meropenem	Aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas
Aeromonas hydrophila	Fluorquinolonas	Aminoglucósidos, imipenem, cefalosporinas de 3.ª generación
Bordetella pertussis	Eritromicina	Cotrimoxazol y ampicilina
Brucella	Doxiciclina + rifampicina	Cloranfenicol con o sin estreptomicina, cotrimoxazol y ciprofloxacino
Eikenella corrodens	Ampicilina o penicilina G	Eritromicina, tetraciclina, imipenem, amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam
Francisella tularensis	Estreptomicina o gentamicina	Tetraciclina y cloranfenicol
Fusobacterium	Penicilina G	Metronidazol, clindamicina y cloranfenicol
Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Ampicilina
Haemophilus ducreyi	Ceftriazona o eritromicina	Cotrimoxazol, fluorquinolona y amoxicilina-ácido clavulánico
Haemophilus influenzae		
Meningitis y otras infecciones graves	Cefotaxima y ceftriaxona	Cefuroxima, ciprofloxacino y ofloxacino
Otras infecciones	Ampicilina o amoxicilina	Cotrimoxazol, cefuroxima, amoxicilina + ácido clavulánico, cefaclor, cefotaxima, cefixima, ceftizoxima, ceftriaxona, ciprofloxacino, enoxacino y ofloxacino.
Legionella pneumophila	Eritromicina con o sin rifampicina	Cotrimoxazol y fluorquinolonas
Pasteurella multocida	Penicilina G	Tetraciclina, ceftriaxona, cefoperazona, amoxicilina + ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y doxiciclina

Tabla 63-10. *(Continuación.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Pseudomonas aeruginosa		
Infecciones urinarias	Carbenicilina o ticarciclina	Piperacilina, mezlocilina, azlocilina, ceftazidima, imipenem, aminoglucósidos y norfloxacino
Otras infecciones	Penicilinas antipseudomonas + un aminoglucósido, ceftazidima + un aminoglucósido	Imipenem, cefoperazona, ciprofloxacino, ofloxacino, aminoglucósido + aztreonam o imipenem
Pseudomonas cepacia	Cotrimoxazol	Ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino
Pseudomonas maltophilia (Xantomonas)	Cotrimoxazol	Ceftazidima, ciprofloxacino, ticarcilina-ácido clavulánico, minociclina
Pseudomonas pseudomallei	Ceftazidima	Cotrimoxazol, imipenem, cefotaxima y tetraciclina
Vibrio cholerae	Doxiciclina	Cotrimoxazol y fluorquinolonas
Vibrio parahaemolyticus	Tetraciclina y fluorquinolonas	—
Vibrio vulnificus	Tetraciclina + aminoglucósido	Cloranfenicol, penicilina G, doxiciclina + ceftazidima
Yersinia pestis	Estreptomicina	Tetraciclina, cloranfenicol y gentamicina
Yersinia enterocolitica	Fluorquinolonas, cefalosporinas de 3.ª generación	Cotrimoxazol y aminoglucósidos
BACILOS ÁCIDO-RESISTENTES		
Mycobacterium tuberculosis y otras micobacterias	Véase capítulo 69	
ACTINOMICETOS		
Actinomyces israelii	Penicilina G o ampicilina	Tetraciclinas
Nocardia	Trisulfapirimidinas y sulfamidas (altas dosis)	Cotrimoxazol, minociclina, ampicilina, eritromicina, amikacina y cicloserina
CLAMIDIAS		
Chlamydia psittaci	Tetraciclinas	Cloranfenicol
Chlamydia trachomatis		
Tracoma	Tetraciclinas (tópica + oral)	Sulfamidas (tópica + oral), ciprofloxacino, ofloxacino y eritromicina
Conjuntivitis	Eritromicina (oral o IV)	Sulfamida, ciprofloxacino y ofloxacino
Neumonía	Eritromicina	Sulfamida, ciprofloxacino y ofloxacino
Uretritis o enfermedad inflamatoria pélvica	Tetraciclinas o eritromicina	Sulfisoxazol, ciprofloxacino y ofloxacino
Linfogranuloma venéreo	Tetraciclinas o eritromicina	Ciprofloxacino y ofloxacino
MICOPLASMAS		
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina y claritromicina	Doxiciclina y azitromicina
Ureaplasma urealyticum	Eritromicina	Tetraciclina
RICKETTSIAS	Tetraciclinas	Cloranfenicol
ESPIROQUETAS		
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina, ceftriaxona y cefotaxima	Penicilina G o V, azitromicina, claritromicina
Borrelia recurrentis	Tetraciclinas	Penicilina G y eritromicina
Leptospira	Penicilina G	Tetraciclinas
Treponema pallidum	Penicilina G	Tetraciclinas y eritromicina
VIRUS		
Citomegalovirus	Ganciclovir	Vidarabina (tópica) e idoxuridina (tópica)

Tabla 63-10. *(Continuación.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Herpes simple		
Queratitis	Trifluridina (tópica)	Vidarabina e idoxuridina (tópicas)
Genital	Aciclovir	—
Encefalitis	Aciclovir	Vidarabina
Neonatal	Aciclovir	Vidarabina
Diseminado	Aciclovir y ganciclovir	Vidarabina
Inmunodeficiencia adquirida	Zidovudina	—
Influenza A	Amantadina	—
Respiratorio sincitial	Ribavirina	—
Varicela-zoster	Aciclovir	Vidarabina

[a] Modificado a partir de *Medical Letter,* 1991, y Sanford JP, 1996.

neral la ampicilina, puesto que el cloranfenicol sólo es activo sobre el *Haemophilus* y sobre los diferentes gérmenes que con mayor frecuencia se encuentran en los abscesos cerebrales.

En otros casos pueden obtenerse resultados parecidos, por lo que en general debe evitarse la asociación bacteriostático-bactericida, sobre todo para los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana.

Por último, no hay que olvidar la posible inactivación de antibióticos si se mezclan en el líquido de infusión con otros antibióticos u otros fármacos, por lo que, como norma general, hay que administrarlos por separado. Esta inactivación puede ocurrir *in vivo* cuando dos antibióticos, cuya inactivación *in vitro* ha sido demostrada, se encuentran juntos en el plasma durante un tiempo prolongado; éste es el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas en pacientes con insuficiencia renal.

Los mecanismos generales por los que los antibióticos pueden interactuar con otros fármacos, que son comunes con los restantes grupos terapéuticos, se analizan en el capítulo 10.

Además, en cada uno de los capítulos de esta sección se indican los de mayor interés clínico (v. caps. siguientes).

7. Profilaxis con antibióticos

Una de las principales causas del consumo exagerado de antibióticos, en todo el mundo, es su utilización con fines profilácticos. Por consiguiente, si el uso excesivo resulta peligroso por los problemas de creación de resistencias y de toxicidad a que se ha hecho referencia anteriormente, resulta coherente analizar si la profilaxis es real y útil o si resulta inútil y, por lo tanto, peligrosa en términos de salud pública.

Se aplica la profilaxis en las siguientes situaciones:

a) Para evitar la adquisición de microorganismos exógenos que no forman parte, en condiciones normales, de la flora humana habitual y a los que el individuo sano ha estado expuesto con seguridad; por ejemplo, *Plasmodium* y *Neisseria meningitidis.*

b) Para evitar el acceso a zonas estériles del organismo de gérmenes ubicados en otras zonas; por ejemplo, infecciones urinarias por bacterias habituales de la vagina o del intestino.

c) Para evitar o disminuir la gravedad de procesos agudos en pacientes crónicos; por ejemplo, agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

d) Para disminuir la aparición de infecciones en pacientes de alto riesgo; por ejemplo, inmunodeprimidos.

e) Para impedir recaídas en infecciones graves que el paciente ha tenido previamente; por ejemplo, endocarditis bacterianas.

f) Para prevenir la aparición de infecciones como consecuencia de intervenciones quirúrgicas.

Esta relación no significa que la profilaxis esté justificada en cualquiera de las circunstancias que se aproximen a las señaladas. En la práctica, la profilaxis con antibióticos se debe limitar a casos muy específicos en los que se pretende prevenir la infección por un germen conocido y se utiliza un antibiótico de actividad contrastada. Las formas de utilización se describirán al exponer las aplicaciones de los correspondientes antibióticos; en la tabla 63-8 se presenta un resumen de las situaciones clínicas de carácter médico en las que se realiza profilaxis. A pesar de ser práctica corriente, no se debe emplear profilaxis antibiótica en las enfermedades crónicas del aparato respiratorio, con el pretendido fin de evitar los procesos infecciosos agudos. No sólo no se evitan éstos, sino que aparecen infecciones por gérmenes resistentes. Lo que se debe hacer es tratar precozmente en cuanto aparezcan signos iniciales de infección.

La *profilaxis quirúrgica* presenta un problema mayor, puesto que es una práctica extraordinariamente extendida la administración de antibióticos antes de una intervención y durante el postoperatorio, a veces durante varios días. La razón fundamental de este abuso es la falta de confianza del cirujano en las medidas higiénicas rigu-

rosas (asepsia ambiental, corporal e instrumental y sistemas de esterilización).

La profilaxis quirúrgica ha de hacerse teniendo en cuenta las siguientes normas (tabla 63-9):

a) Si hay un riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria. En cirugía limpia y salvo las excepciones que figuran en la tabla 63-9 no está justificada la profilaxis.

b) Se elegirá el antibiótico teniendo en cuenta los gérmenes que con mayor probabilidad se encuentren en el lugar de la intervención.

c) Es fundamental que en el momento de la intervención existan concentraciones tisulares eficaces del antibiótico elegido.

d) Puesto que el objetivo de la profilaxis es proteger durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, la administración de antibióticos debe limitarse al período más breve posible y más inmediato al comienzo de la intervención. Si la intervención es muy larga, se recomienda una segunda dosis a las 4 horas de la primera. En cirugía sucia el tratamiento con antibiótico seguirá 5-10 días en el postoperatorio.

e) No deben utilizarse profilácticamente los antibióticos más potentes y, por lo tanto, más eficaces en el tratamiento de una infección. (Esto se refiere sobre todo a aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación.)

f) Es importante que cada hospital tenga protocolos propios de profilaxis; así se disminuye el gasto, se evitan resistencias y se incrementa la eficacia.

8. Elección de antibiótico

En la tabla 63-10 se expone un listado de aplicaciones de antibióticos en las principales infecciones bacterianas. Se señala el antibiótico de elección y las múltiples alternativas posibles, pero es evidente que la selección definitiva deberá hacerse teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada ambiente, que son las que marcan la selectividad y la resistencia desarrolladas para cada germen.

BIBLIOGRAFÍA

Textos de carácter general

AMA Drug evaluations. Annual, 1991.

Edberg SC, Berger SA. *Antibiotics and Infections.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1983.

Franklin TJ, Snow GA. *Biochemistry of antimicrobial action.* Londres: Chapman & Hall, 1981.

Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995.

Meyers BR. *Antimicrobial prescribing.* Princeton: Antimicrobial Prescribing, 1983.

Peterson PK, Verhoef J. *The Antimicrobial Agents, Annual 1.* Amsterdam: Elsevier, 1986.

Pratt WB, Fekety R. *The antimicrobial drugs.* Oxford: Oxford University Press, 1986.

Sanford JP. *Guide to antimicrobial therapy.* Dallas: Antimicrobial Therapy, 1996.

Simon C, Stille W, Perea EJ. *Manual de terapéutica antimicrobiana.* Barcelona: Salvat Editores, 1987.

Artículos de carácter general

Allan D, Moellering RC. Antimicrobial combinations in the theraphy of infections due to gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985; 78(supl 2A): 65-76.

Ampel NM, et al. In vitro activity of aztreonam in combination with four other antibiotics against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus. JAntimicrob Chemother* 1984; 13: 398-399.

Bertz RJ, Granneman GR. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.

Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craug WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 28-37.

Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetic of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 374-395.

Butts JD. Intracellular concentrations of antibacterial agents and related clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 63-84.

Conte JE. Antibiotic prophylaxis: non abdominal surgery. En: Remington JJ, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infections Diseases,* vol. 10. Oxford: Blackwell, 1989.

Craig WA. The postantibiotic effect. *Clin Microbiol Newsletter* 1991; 13: 121-124.

Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 287-313.

Dawling SH, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: An update. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 236-263.

Editorial. Actividad antimicrobiana, niveles séricos y eficacia clínica de los antibióticos. *Rev Esp Microbiol Clin* 1987; 2: 5-9.

Ellis-Pegler RB. Antimicrobial drug therapy in general practice. *Drugs* 1981; 21: 309-314.

García Iñesta A, Prieto J, Ortega A. Utilización de antiinfecciosos en España, 1981-1984. *Inf Ter Segur Soc* 1985; 9: 178-190.

Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 450-482.

Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 1-10.

Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1454.

Gudmundsson S, Vogelman B, Craig WA. Decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 921-930.

Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the literature. *Arch Surg* 1983; 118: 943-955.

Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-160.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *NEngl JMed* 1991; 324: 601-612.

Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 1129-1138.

Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1985; 27: 105-108.

Medical Letter. The choice of antimicrobial drugs. 1986; 28: 33-40.

Medical Letter. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. 1987; 29: 61-63.

Medical Letter. Handbook of antimicrobial therapy. Nueva York, 1990.

Paap CHM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 280-318.

Parker RF, Luse S. The action of penicillin on staphylococcus: further observations on the effect of a short exposure. *J Bacteriol* 1948; 56:

75-81.
Peddler SJ, Bint AJ. Management of bacteriuria in pregnancy. *Drugs* 1987; 33: 413-421.
Ricci S, del Favero A, Longo VG. Central nervous system side-effects of antiinfectious drugs. *Drugs Today* 1986; 22: 283-300.
Rockowitz J, Tunkel AR. Bacterial meningitis. Practical guidelines for management. *Drugs* 1995; 50: 838-853.
Rotstein OD, Pruett TO, Simmons RL. Mechanisms of bacterial synergy in polimicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 151-170.
Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. *Drugs* 1996; 52: 390-405.
Shanson DC. Prophylaxis and treatment of infective endocarditis: current recommendations. *Drugs* 1983; 25: 433-439.
Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Prophylactic use of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 241-245.
Viedma MA, Barrio JL, Gurgui M. Quimioprofilaxis de las enfermedades infecciosas. *Inf Ter Segur Soc* 1988; 12: 85-89.
Wenk M, Vozeh S, Follath F. Serum level monitoring of antibacterial

64

Antibióticos β-lactámicos

A. Mediavilla y *J. M. García-Lobo*

1. Importancia actual del grupo en la terapéutica antimicrobiana

Bajo esta denominación se agrupa un número continuamente creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia, posteriormente denominada **penicilina** por él mismo, capaz de inhibir el crecimiento de *Staphylococcus aureus.* La familia de las cefalosporinas se inició en 1948 cuando Botzu obtuvo, a partir del hongo *Cephalosporium acremonium,* material activo frente a S. *aureus.* Actualmente, **penicilinas** y **cefalosporinas** forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La importancia de los β-lactámicos en la terapéutica antiinfecciosa, sin duda alguna los antibióticos más usados en clínica, se debe a los siguientes factores: *a) su* potente acción antibacteriana, de carácter bactericida; *b)* el amplio espectro alcanzado por muchos derivados; *c)* la existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia; *d)* la presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida logrado con algunos derivados, y *e)* la producción de escasos efectos adversos.

2. Clasificación y características químicas

El nombre que agrupa a penicilinas y cefalosporinas se debe a la existencia de un anillo β-lactámico en la molécula de todos los derivados (figs. 64-1 y 64-2). La estructura básica de las penicilinas consiste en este anillo β-lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el **ácido 6-aminopenicilánico**; a él se asocia una cadena lateral cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas.

En las cefalosporinas, el anillo β-lactámico se encuentra asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el **ácido 7-aminocefalosporánico**, biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas (v. más adelante).

2.1. Penicilinas

De las varias penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina** o **penicilina G** es la única que se usa clínicamente (fig. 64-1). A ella se asociaron la procaína y la benzatina para prolongar su presencia en el organismo, obteniéndose las respectivas suspensiones **penicilina G procaína** y **penicilina G benzatina**, que sólo se pueden administrar por vía intramuscular.

Las primeras modificaciones de la propia molécula de penicilina G originaron las *fenoxialquilpenicilinas* (tabla 64-1 y fig. 64-1): **penicilina V**, **feneticilina** y **propicilina**, cuya única diferencia con la penicilina G consiste en que mejora la absorción oral por aumentar la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago. La introducción de un grupo dimetoxifenil o etoxinaftil dio lugar a la **meticilina** y la **nafcilina**, resistentes a la inactivación enzimática por las β-lactamasas del S. *aureus.* El mismo objetivo se logró con la incorporación del núcleo isoxazolil, que originó el grupo de las *isoxazolilpenicilinas:* **oxacilina**, **cloxacilina**, etc.; pequeños cambios en el núcleo ocasionan algunas diferencias farmacocinéticas.

La existencia de un grupo amino en la cadena lateral de la bencilpenicilina es la característica de las *aminopenicilinas:* **ampicilina, amoxicilina**, etc.; con él se consiguió ampliar el espectro de las penicilinas hacia algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*). Mediante adición de diversos radicales a las aminopenicilinas se han obtenido compuestos con importantes ventajas farmacocinéticas, como una mejor absorción oral, mayor semivida, etc.

Las modificaciones en la molécula que dieron lugar al grupo de las *carboxipenicilinas,* como la **carbenicilina**, y de las *ureidopenicilinas,* como la **azlocilina**, consiguieron una ampliación aún mayor del espectro, ya que incluye la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa.* Las *amidinopenicilinas,* cuyo primer representante es la **amidinocilina** o **mecilinam**, son derivados del ácido 6-aminopenicilánico con afinidad exclusiva por la PBP-2 de enterobacterias (v. 3); su derivado pivaloiléster, **pivmecilinam**, puede ad-

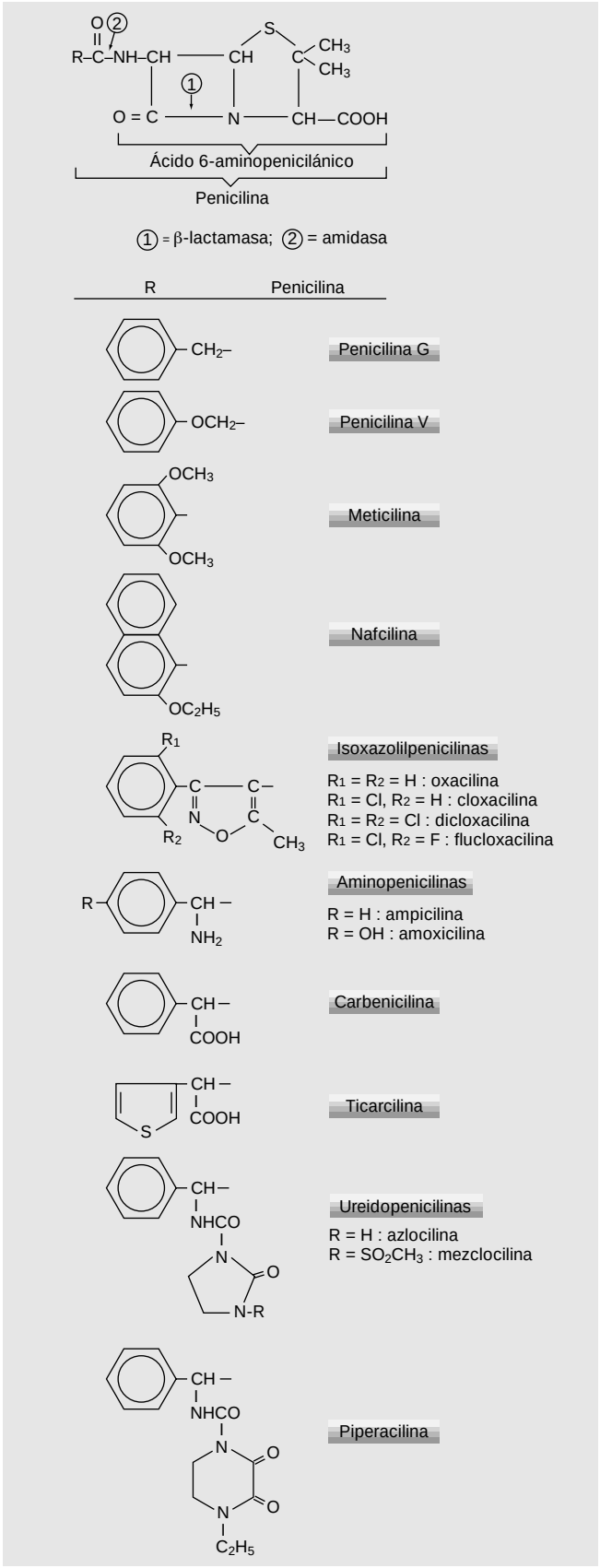


Fig. 64-1. Estructura general de las penicilinas con el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico.

ministrarse por vía oral. La presencia de un grupo metoxi en el anillo, β-lactámico de la ticarcilina dio lugar a la **temocilina**, compuesto muy resistente a la inactivación enzimática por β-lactamasas de muchas bacterias gramnegativas, especialmente enterobacterias.

2.2. Cefalosporinas

Del *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, siendo la C la base de las nuevas cefalosporinas. A partir de ella se obtiene el **ácido 7-aminocefalosporánico** (7-ACA), que ha sido modificado con diferentes cadenas laterales, dando lugar a tres generaciones bien diferenciadas de cefalosporinas y a una cuarta que se está iniciando en la actualidad (tabla 64-1 y fig. 64-2). Las variaciones introducidas en C7 del 7-ACA modifican su actividad antibacteriana, la sustitución en posición 3 del anillo dihidrotiazínico origina modificaciones de carácter farmacocinético, y la presencia del grupo metiltiotetrazol en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico está relacionado con efectos adversos concretos: alteraciones de la coagulación e intolerancia al alcohol. Las moléculas con un grupo metoxi en posición 7 del 7-ACA constituyen el grupo de las *cefamicinas,* no reconocido como independiente por la mayoría de los autores.

2.3. Otros β-lactámicos

Moléculas obtenidas más recientemente son los *monobactámicos y carbapenemes.* Los primeros se caracterizan por la presencia de un anillo β-lactámico monocíclico, al cual se unen diferentes radicales que confieren al aztreonam una elevada resistencia a la inactivación por β-lactamasas de bacterias gramnegativas (enterobacterias, *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas aerobias). En los carbapenemes, el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre en posición adyacente al anillo bicíclico (fig. 64-3).

2.4. Inhibidores de β-lactamasas

Conservan en su estructura el anillo β-lactámico (figura 64-3). En el **ácido clavulánico**, el anillo tiazolidínico de las penicilinas es sustituido por un anillo oxazolidínico; el **sulbactam** es la 6-desaminopenicilinasulfona y el **tazobactam** es la sulfona del ácido penicilánico. Ambos compuestos carecen de actividad antibacteriana propia, pero al inhibir competitivamente las β-lactamasas de diferentes especies bacterianas, potencian la actividad de penicilinas y cefalosporinas.

3. Mecanismo de acción

La acción de los β-lactámicos se desarrolla mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína que es un polímero esencial en la

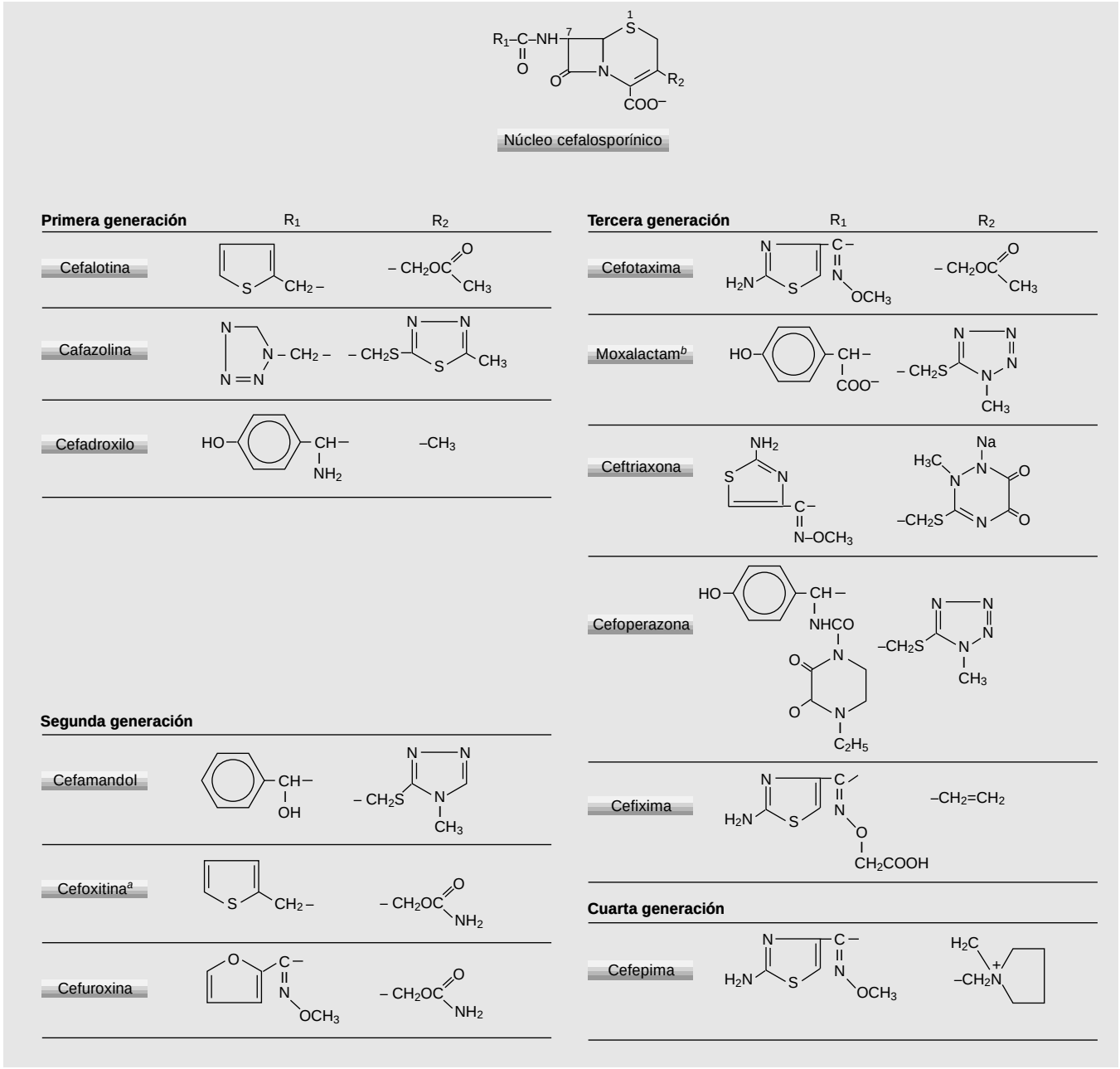


Fig. 64-2. Estructura general de las cefalosporinas con el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. [a] Poseen además un radical $-OCH_3$ en posición 7. [b] Poseen un radical $-OCH_3$ en posición 7 y un oxígeno sustituyendo al azufre en posición 1.

pared de casi todas las bacterias (las clamidias carecen de peptidoglucano y son, por lo tanto, naturalmente resistentes a los β-lactámicos).

Antes de entrar en detalles sobre el modo de acción de este grupo de antibióticos, conviene recordar los aspectos básicos de la biología y la síntesis de la mureína.

3.1. Estructura de la mureína

La mureína es la única estructura bacteriana con consistencia mecánica apreciable y parece responsable de la forma de las bacterias y de su capacidad de resistir la lisis osmótica. La acumulación de moléculas dentro de una bacteria produce una presión que se estima próxima a las 2 atm (similar a la de un neumático de un coche). La mureína es un polímero de naturaleza glucopeptídica cuya estructura está bastante conservada en todas las bacterias, aunque haya cambios en la composición química y la naturaleza de los monómeros constituyentes. La descripción que se hace a continuación corresponde a la mureína de *E. coli,* pero los detalles en los que se incide son comunes a todas las bacterias.

Las unidades estructurales de la mureína son dos azúcares: la N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM). El grupo ácido del NAM está esterificado por el pentapéptido L-ala-D-glu-DAP (ácido diaminopimélico)-D-ala-D-ala. Aunque la composición del pentapéptido varía de unas especies a otras, hay tres características impor-

Tabla 64-1. Clasificación de antibióticos β-lactámicos

A. PENICILINAS
1. *Naturales*
Penicilina G (bencil) (sódica, potásica)
Penicilina G procaína
Penicilina G benzatina
2. *Ácido-resistentes*
Penicilina V
Feneticilina
Propicilina
3. *Resistentes a β-lactamasas (antiestafilocócicas)*
Meticilina
Nafcilina
Isoxazolilpenicilinas
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina
Oxacilina
4. *Aminopenicilinas (amplio espectro)*
Ampicilina
Bacampicilina
Metampicilina
Pivampicilina
Talampicilina
Amoxicilina
Hetacilina
Epicilina
Ciclacilina
5. *De amplio espectro (antipseudomonas)*
Carbenicilina
Carfecilina
Carindacilina
Ticarcilina
Ureidopenicilinas
Azlocilina
Mezlocilina
Apalcilina
Piperacilina
6. *Amidinopenicilinas*
Mecilinam
Pivmecilinam
7. *Resistentes a β-lactamasas (gramnegativas)*
Temocilina

B. CEFALOSPORINAS
1. *Primera generación*
Cefalotina
Cefaloridina
Cefazolina
Cefapirina
Cefalexina
Cefacetrilo
Cefaloglicina
Cefadroxilo
Cefradina
2. *Segunda generación*
Cefuroxima
Cefamandol
Cefoxitina[a]
Cefmetazol[a]
Cefatricina
Cefaclor
Cefotiam
Cefonicid
Ceforanida
Cefprozilo
3. *Tercera generación*
Cefotaxima
Ceftizoxima
Ceftazidima
Moxalactam[a]
Cefsulodina
Cefoperazona
Ceftriaxona
Cefotetán[a]
Cefmenoxima
Cefixima
Cefpodoxima
Ceftibuteno
4. *Cuarta generación*
Cefepima
Cefpiroma

C. MONOBACTÁMICOS
Aztreonam
Carumonam

D. CARBAPENEMES
Imipenem
Meropenem

E. INHIBIDORES DE β-LACTAMASAS
Ácido clavulánico
Sulbactam
Tazobactam

[a] Estructura de cefamicina.

tantes que se conservan en todas las especies: *a)* en la tercera posición hay siempre un aminoácido con un grupo amino lateral, que será necesario para el entrecruzamiento de las cadenas lineales de mureína; *b)* aparecen D-aminoácidos que no son frecuentes en los seres vivos; *c)* las dos últimas unidades de D-ala se añaden como un dímero D-ala-D-ala y el resto D-ala, en quinta posición, no aparece en la mureína madura por ser eliminado por la acción de transpeptidasas o carboxipeptidasas.

Las unidades de NAG y NAM se encuentran unidas por enlaces glucosídicos de tipo β-1,4 formando polímeros lineales. La mureína madura es una malla bi o tridimensional que se forma, a partir de los polímeros lineales, por los enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el NAM.

Existen diferencias notables entre la estructura de la pared bacteriana en organismos grampositivos y gramnegativos. La más notable es la presencia en los gramnegativos de una segunda membrana, la membrana externa, creándose un espacio entre ambas, el espacio periplásmico, en el que se encuentra la mureína. La mureína en las bacterias gramnegativas se ve al microscopio electrónico como una capa fina, posiblemente constituida por una única molécula bidimensional, que conserva la forma de la bacteria, y a la que normalmente se denomina «sáculo de mureína». En las grampositivas no existe la membrana externa y la mureína aparece como una capa más gruesa, lo que posiblemente indica mayor incidencia de malla tridimensional en ella (fig. 64-4).

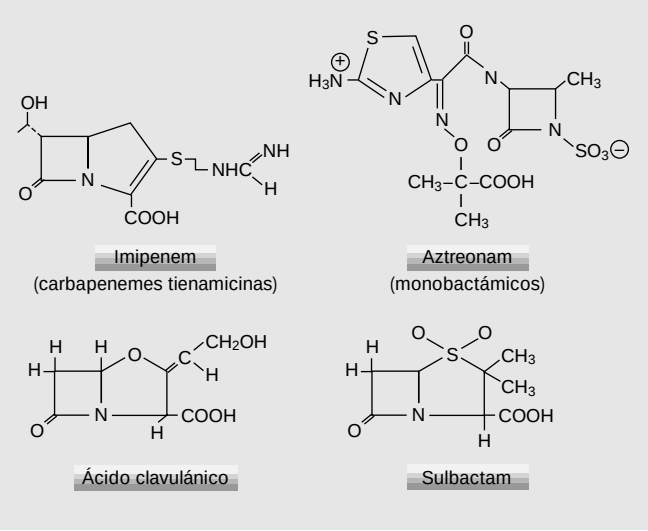


Fig. 64-3. Estructura de otros β-lactámicos (tienamicinas y monobactámicos).

3.2. Biosíntesis de la mureína

La biosíntesis de la mureína ocurre en varias etapas con diferente localización intracelular (fig. 64-5):

Fase 1. Ocurre en el citoplasma. Consiste en la síntesis de las unidades estructurales que se utilizan de forma activada unidas a un nucleótido de uridina, UDP-NAG y UDP-NAM. El UDP-NAM se obtiene a partir del UDP-NAG en una reacción que es inhibida de forma específica por la fosfomicina. Los cinco aminoácidos del pentapéptido se añaden al UDP-NAM de forma secuencial, uno a uno, excepto los dos últimos restos de D-ala que se añaden como un dipéptido. Estas reacciones se llevan a cabo por sintetasas específicas que son independientes de ARNm y ribosomas. Además intervienen racemasas que son enzimas que producen la forma D de los aminoácidos a partir de las formas L habituales, y la D-ala-D-ala-sintetasa que produce el dipéptido D-ala-D-ala. Las reacciones en las que interviene la D-ala son inhibidas por sus análogos estructurales con amplio espectro de actividad antibacteriana, como la cicloserina.

Fase 2. El UDP-NAM pentapéptido se transfiere a un lípido, que se encuentra anclado en la cara interna de la membrana, llamado bactoprenol, y en esta posición se adiciona la mitad NAG obteniéndose una unidad estructural de la mureína que consiste en NAG-NAM-pentapéptido unido a la membrana por medio del bactoprenol. En esta fase se produce la adición de los puentes peptídicos que algunas bacterias, como *Staphylococcus aureus,* utilizan para la formación de los enlaces cruzados. El bactoprenol difunde a la cara externa de la membrana, arrastrando en su movimiento a la unidad estructural de la mureína.

Fase 3. Es la fase de polimerización propiamente dicha en la que una unidad básica, que se encuentra unida a la membrana por el bactoprenol, se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. Este punto de crecimiento simplemente consiste en un extremo no reductor de un polímero de mureína al que la nueva unidad se adiciona mediante la formación de un enlace glucosídico. Las enzimas que catalizan esta reacción se denominan transglucolasas.

Hay que destacar que la biosíntesis de mureína siempre significa crecimiento de mureína que ya existe, no biosíntesis *de novo.* Las moléculas de mureína maduras probablemente son cerradas y no tienen extremos libres, por lo que no podrían crecer. Sin embargo, las bacterias poseen enzimas que producen hidrólisis y cierta degradación de la mu-

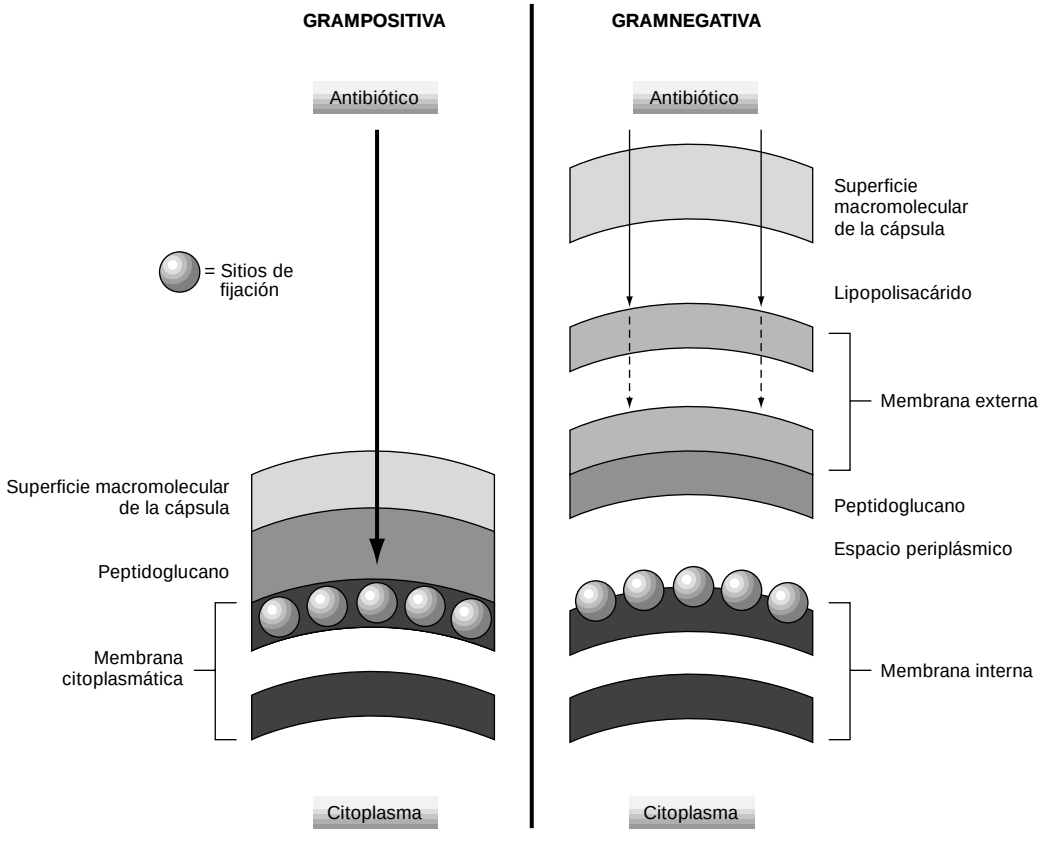


Fig. 64-4. Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas y grampositivas.

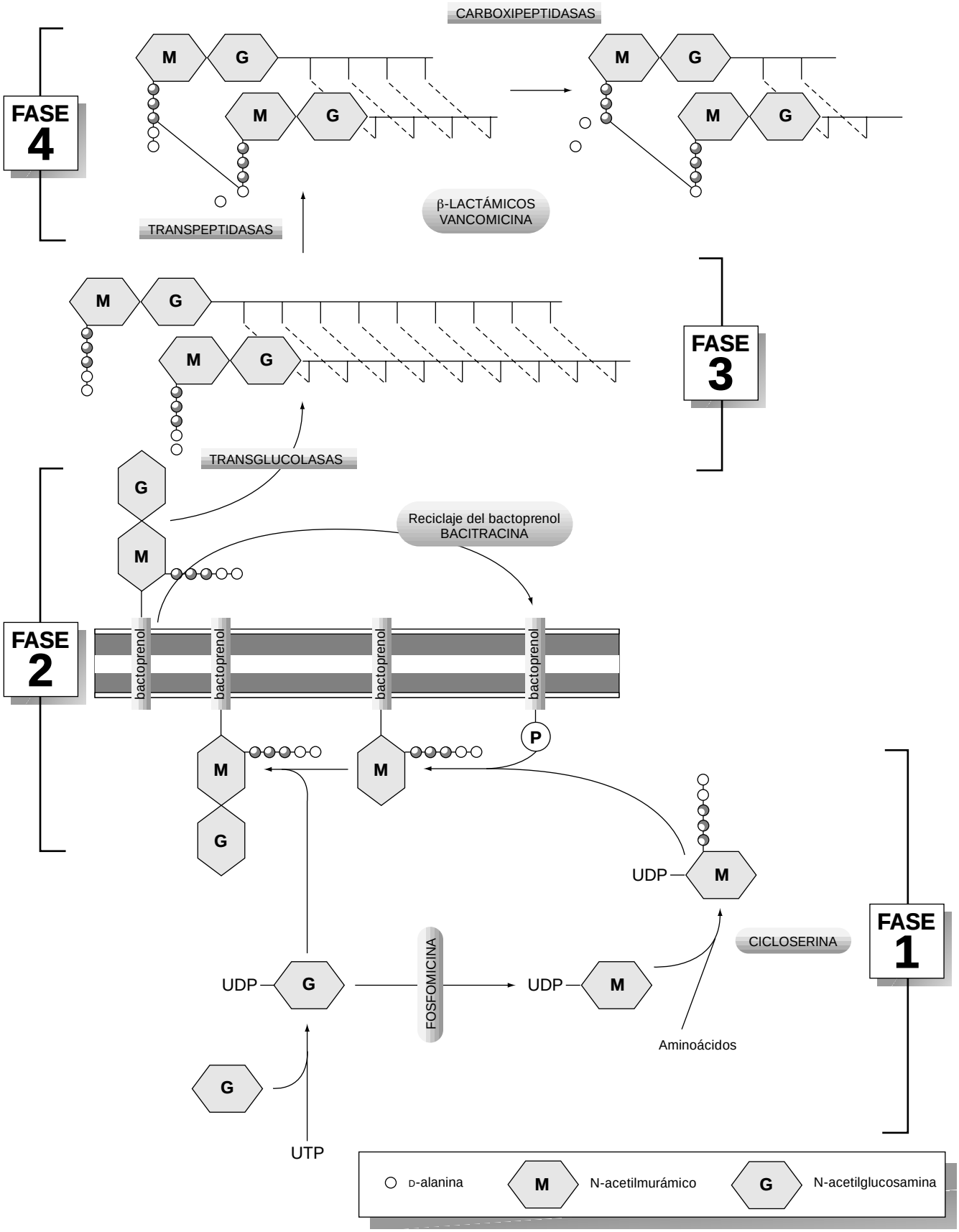


Fig. 64-5. Esquema de las fases de la síntesis de mureína. (V. explicación en el texto.)

reína. Las enzimas que producen esta degradación fisiológica son hidrolasas, habitualmente denominadas autolisinas, que son esenciales, entre otras cosas, por proporcionar los puntos de crecimiento de la mureína. La mureína se encuentra sometida a un equilibrio fisiológico de biosíntesis-degradación que es esencial para muchos aspectos de la vida bacteriana. El bactoprenol se debe regenerar a su forma activa, bactoprenol-fosfato, para iniciar otro ciclo de polimerización. La bacitracina inhibe este reciclaje y con ello bloquea la síntesis de mureína.

Fase 4. El producto de las reacciones descritas hasta ahora sería un polímero lineal de unidades NAG y NAM-pentapéptido alternantes. La última etapa de la síntesis es la formación de los enlaces cruzados entre las cadenas lineales para formar una malla bi o tridimensional. Estos enlaces se establecen entre los aminoácidos del pentapéptido, concretamente entre el aminoácido en posición 3 (que siempre es dibásico y tiene un grupo amino libre) y el residuo D-ala en posición 4. Esto hace que se desplace el resto de D-ala en posición 5. Las enzimas que catalizan esta etapa se llaman transpeptidasas.

No todos los pentapéptidos participan en reacciones de entrecruzamiento. Una segunda enzima, la D-ala-carboxipeptidasa, elimina los restos D-ala terminales de cualquier pentapéptido que no se halle comprometido en el entrecruzamiento. Estas dos enzimas de la fase 4, transpeptidasas y carboxipeptidasas, son inhibidas por los antibióticos β-lactámicos.

3.3. *Proteínas que unen penicilina (PBP)*

Si se incuban bacterias vivas con penicilina radiactiva, al analizar por autorradiografía un gel de proteínas, se observan varias bandas que corresponden a proteínas a las que se ha unido covalentemente la penicilina radiactiva. A estas proteínas que se localizan generalmente en la cara externa de la membrana citoplasmática, las llamamos PBP. Todas las bacterias presentan un número variable de PBP. En *E. coli* existen al menos siete PBP, unas (PBP1, 1a, 2 y 3) de alto peso molecular (70-80 kD), y otras (PBP4, 5 y 6) de bajo peso molecular (40 kD). Las PBP de alto peso molecular son enzimas bifuncionales con actividad transglucolasa y transpeptidasa. La actividad transglucolasa de estas PBP es fundamental para el crecimiento de la mureína y cada proteína desempeña papeles diferentes, todavía no bien conocidos. La división de *E. coli* exige dos formas de crecimiento de la mureína diferentes, una en la que la célula crece y aumenta de tamaño denominada *fase de elongación de la mureína,* en la que participa principalmente la PBP2. La otra fase produce la división de la célula madre cuando alcanza cierto tamaño y consiste en la formación de un tabique intercelular llamado *septo.* En esta *fase de septación* interviene la PBP3. Las PBP de bajo peso molecular presentan diversas actividades hidrolásicas habitualmente de tipo D-ala carboxipeptidasas. Cada una de las PBP presenta distinta afinidad por los diferentes antibióticos β-lactámicos.

3.4. *Acción de los β-lactámicos*

La actividad de los β-lactámicos se debe principalmente a la inhibición que producen a partir de la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína (fig. 64-6). La estructura de estos antibióticos, en su anillo β-lactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario que ocurre con el sustrato natural, los β-lactámicos se unen a la transglucolasa formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima (re-

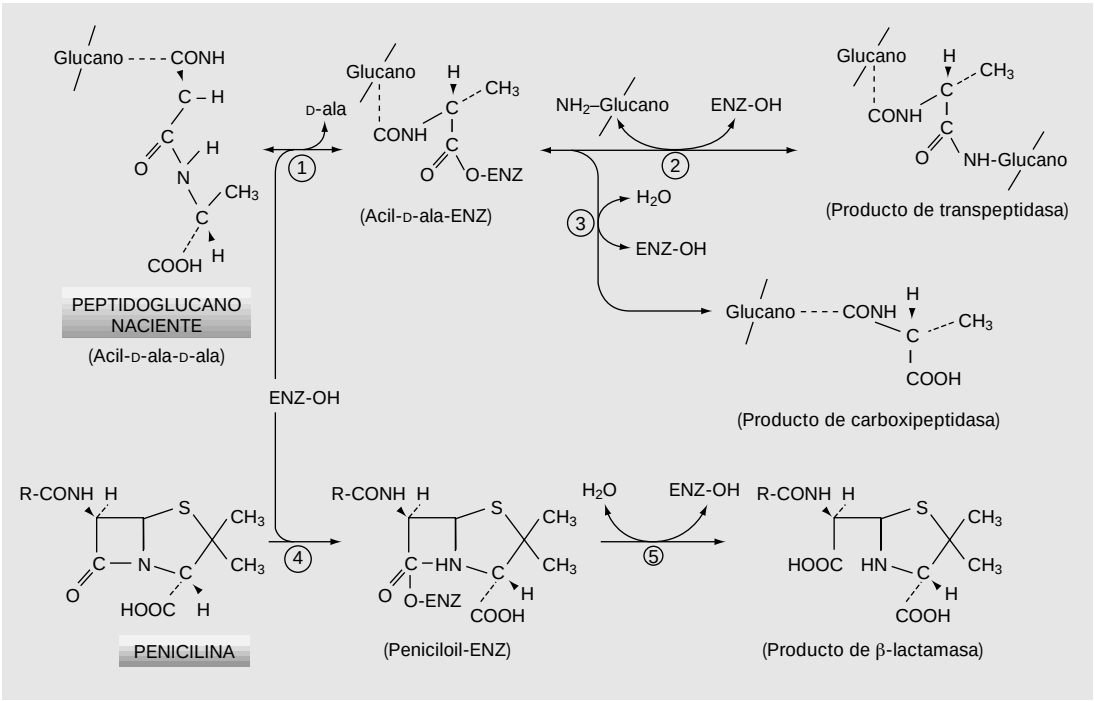


Fig. 64-6. Procesos de transpeptidación y su inhibición por β-lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo que es un residuo de serina (Acil-D-ala-ENZ) y libera el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β-lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina para producir peniciloil-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β-lactamasas, que regenera la enzima. (De Tipper DJ, con autorización.)

cordemos que la actividad transpeptidasa reside en algunas de las PBP y que éstas se localizan en la cara externa de la membrana citoplásmica). Los β-lactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por lo tanto, en la acción de los β-lactámicos hay que considerar, al menos, tres etapas:

a) Acceso de los β-lactámicos a los sitios de acción.
b) Interacción del β-lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor.
c) Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria.

a) Acceso a los sitios de acción. La dificultad para alcanzar estos puntos puede explicar, al menos en parte, la ineficacia de los β-lactámicos sobre muchas especies bacterianas; por ejemplo, *clamidias* y *rickettsias* de localización intracelular, o bacterias ácido-resistentes con una pared muy rica en lípidos impermeables a los β-lactámicos.

Aparte estas bacterias, que presentan una resistencia natural a los β-lactámicos, existen también, entre bacterias potencialmente sensibles, diferencias notables que condicionan la llegada de los β-lactámicos a los sitios de acción.

En organismos grampositivos, la pared celular, de estructura mucho más simple que en los gramnegativos, es permeable a moléculas polares. En bacterias gramnegativas existe una membrana externa que constituye una fuerte barrera para la entrada de solutos polares, como los β-lactámicos. En la membrana externa de estas bacterias y en las de las micobacterias se encuentran unas proteínas, denominadas *porinas* que son proteínas integrales de la membrana y que contienen un poro de carácter hidrófilo que permite el paso de compuestos polares por difusión. El tamaño del poro puede servir de tamiz que delimita el tamaño, alrededor de 500, para las moléculas que pueden difundir a través de las porinas. Los compuestos con carga negativa tienen más dificultades para pasar a través de las porinas, ya que el poro está formado por aminoácidos cargados y, al gradiente de concentración que impulsa su entrada, se le opone la repulsión electrostática que es determinada por la acumulación de aniones en el citoplasma. La mayoría de los β-lactámicos atraviesan la membrana externa para alcanzar su sitio de acción en la membrana citoplásmica, a través de las porinas. En *E. coli* y en casi todas las enterobacterias, existen dos porinas principalmente: OmpF y OmpC, aunque en condiciones de crecimiento dentro del organismo humano se sintetiza casi exclusivamente OmpC.

La difusión a través de las porinas es un *proceso pasivo* y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplásmico tenderá a igualarse. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el espacio periplásmico existen enzimas capaces de inactivar los β-lactámicos (v. más adelante), por lo que la concentración de antibiótico en el espacio periplásmico dependerá de la difusión a través de la membrana externa y de la susceptibilidad a las enzimas inactivadoras (β-lactamasas), es decir, un β-lactámico puede ser activo sobre una bacteria poco permeable si es resistente a la hidrólisis enzimática.

El lipopolisacárido (LPS) también constituye una barrera de permeabilidad ya que al poseer un carácter iónico puede bloquear la vía de entrada hidrófoba a través de las bicapas lipídicas, evitando así la entrada de los compuestos menos polares. Las bacterias gramnegativas presentan resistencia natural a penicilinas muy grandes o muy cargadas o que, por otras razones, no pueden atravesar la barrera impuesta por el LPS y la membrana externa.

Para que los β-lactámicos tengan actividad bactericida, es necesario que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de las mureín-hidrolasas (autolisinas), hace que la mureína se debilite y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica.

Si las bacterias no están en crecimiento, son insensibles a la acción de las penicilinas. En una población bacteriana susceptible a los β-lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia* y puede producir el fracaso del tratamiento.

En general, la *tolerancia* se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida a los β-lactámicos. Un caso bien conocido es el del neumococo, que requiere la actividad de una autolisina dependiente de acetilcolina para que se produzca la lisis por penicilina. El neumococo puede sustituir la colina por etanolamina en los lípidos de su membrana; esto no afecta su crecimiento, pero deja inactiva la autolisina, por lo que la penicilina no actúa como bactericida sino como bacteriostático. Estas variantes de neumococo mantienen una CMI baja para penicilina, pero su CMB aumenta considerablemente. En *S. aureus* se observa un fenómeno similar para la nafcilina: mientras que la relación CMB/CMI en cepas normales es alrededor de 4, llega a ser superior a 100 en cepas tolerantes.

4. Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia a β-lactámicos se pueden clasificar en tres tipos:

4.1. Bloqueo del transporte

Los β-lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación (PBP) en la cara externa de la membrana citoplásmica, lo que se consigue fácilmente en las bacterias grampositivas y, por difusión a través de las porinas, en las gramnegativas. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que muy a menudo produce resistencia cruzada para todos los compuestos

que usan las porinas como vía de entrada a las bacterias. Las mutantes son resistentes simultáneamente a penicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol y tetraciclinas; sin embargo, el nivel de resistencia alcanzado por esta vía no es muy alto y sólo suele tener significado clínico cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia.

Mutantes que carecen de la porina OmpC son resistentes a los β-lactámicos. Esta forma de resistencia es frecuente en enterobacterias como *Salmonella, Enterobacter* y en *Pseudomonas* y puede ser reversible. La resistencia a imipenem de *Pseudomonas aeruginosa* se debe, en la mayor parte de los casos, a la pérdida de la porina específica OprD.

4.2. Modificación de los sitios de acción

Ya se ha descrito cómo el sitio de acción de los β-lactámicos es un grupo de proteínas, con actividad en la biosíntesis de mureína, que se denominan PBP. Un mecanismo habitual de resistencia a estos antibióticos, frecuente en bacterias grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad disminuida por los β-lactámicos.

El caso más característico de resistencia por este mecanismo es la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus.* La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus* produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes los aislamientos de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2a o PBP2' que tiene muy baja afinidad por la meticilina, siendo, por lo tanto, resistentes a este antibiótico. La proteína PBP2a es producto de un gen *mecA* presente sólo en el cromosoma de *S. aureus* resistentes a meticilina, que se supone que lo ha adquirido de otra especie bacteriana.

Además de los mutantes resistentes a meticilina que llevan un gen *mecA,* se han aislado otras variantes de *S. aureus,* resistentes a diversos β-lactámicos, que producen una PBP2a con afinidad alterada por la penicilina o una gran cantidad de PBP4, una de las PBP de bajo peso molecular.

Los enterococos presentan una resistencia natural a muchos antibióticos β-lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP (PBP5) que es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos. Se han aislado mutantes de enterococos con resistencia ampliada, que incluye penicilina y ampicilina, que producen mayor cantidad de PBP5 con afinidad disminuida para estos antibióticos.

En neumococos se han aislado mutantes resistentes a β-lactámicos, que presentan hasta tres de sus PBP de alto peso molecular (PBP1a, 2b y 2x) alteradas, con afinidad disminuida. En muchos casos, los cambios son tan numerosos que se cree que son el resultado de recombinación con un gen extraño adquirido por transformación. Otro tanto ocurre en *Haemophilus* y *Neisseria.*

4.3. Producción de β-lactamasas

Aunque se considere en tercer lugar, la producción de β-lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a los β-lactámicos. Las β-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β-lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos. En organismos grampositivos, la síntesis de β-lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional. En bacterias gramnegativas, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica y escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibiótico a su paso al periplasma a través de las porinas.

4.4. Tipos de β-lactamasas

En la actualidad se conocen varios cientos de β-lactamasas, aumentando su número día a día, por lo que resulta imposible disponer de una relación actualizada de dichas enzimas. Sin embargo, es frecuente que cada β-lactamasa recién descubierta proceda de otra ya conocida con ligeras modificaciones. Su relación puede conocerse gracias a la tecnología de determinación y análisis de secuencias de ADN y proteínas, lo que permite clasificar en grupos a las β-lactamasas, con gran probabilidad de que, cualquier nueva enzima, aunque presente alguna característica alterada, pertenecerá a alguno de estos grupos.

Existen numerosos criterios de clasificación que han dado lugar a diferentes esquemas. Son los siguientes:

— La *especificidad de sustrato:* la capacidad relativa de hidrólisis de bencilpenicilina o cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasa o cefalosporinasa.

— La *clase molecular:* se establece a partir de las comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real. Existen cuatro clases moleculares: A, representada por penicilinasas de tipo TEM; B, son metaloenzimas poco frecuentes; C, representadas por cefalosporinasas cromosómicas de enterobacterias, y D, representadas por las enzimas capaces de hidrolizar cefalosporinas.

— La *susceptibilidad a inhibidores:* se incluyen con valor clasificatorio la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico (v. más adelante).

— La *localización genética:* el hecho de que el gen de una β-lactamasa se localice en un plásmido o en el cromosoma se ha considerado en algunas clasificaciones, pero como se explicó en el capítulo anterior (v. cap. 63), éste es un aspecto que puede variar con facilidad sin alterar las propiedades de la enzima, por lo que no tiene mucho valor.

Atendiendo a una combinación de todos estos criterios, se ha propuesto la clasificación que figura en la tabla 64-2.

4.5. Evolución de las β-lactamasas

Se propone que el origen evolutivo de las β-lactamasas puede estar en una PBP con actividad D-ala-D-ala-carboxipeptidasa, enzimas con las que las β-lactamasas conservan ciertas similitudes. Cualquiera que sea el origen de estas enzimas, es interesante destacar que las β-lactamasas actuales evolucionan a partir de otras más primitivas, como lo demuestra el hecho de que todas ellas se puedan incluir en cuatro únicas clases moleculares de las que la A y la C tienen una incidencia mucho mayor que las otras dos.

Los primeros miembros de la clase A se describieron a mediados de los años sesenta. Son las enzimas de tipo TEM muy frecuentes en los

Tabla 64-2. Principales tipos de β-lactamasas

Grupo	Clase	Sustrato	Ejemplos
Grupo 1: cefalosporinasas no inhibidas por AC[a]	C	Cefalosporinas + ampicilina, cefotaxina y aztreonam	Enzimas AmpC de Gramnegativos FOX-1 *(K. pneumoniae)*
Grupo 2a: penicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilinas	
Grupo 2b: enzimas de amplio espectro inhibidas por AC	A	Penicilina, carbenicilina y cefaloridina	TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Grupo 2be: enzimas de espectro expandido inhibidas por AC	A	Como 2b + cefotaxima	TEM-3 (hasta 26), CAZ-1 = TEM-5, CTX1 = TEM-3 y SHV-2 (hasta 6)
Grupo 2br: enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2b	TEM-30 (hasta 36). También llamadas IRT-1, etc.
Grupo 2c: carbenicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilina, ampicilina, carbenicilina	PSE-1 y CARB-3 *(Pseudomonas)*
Grupo 2d: enzimas activas sobre cloxacilina	D	Como 2c + cloxacilina y oxacilina	OXA-1 (hasta 12) enterobacterias y *pseudomonas*
Grupo 2e: cefalosporinasas inhibidas por AC	A	Cefalosporinas de 1.ª generación	Cepa de *Bacteroides fragilis* y cefalosporinasa cromosómica de *Proteus*
Grupo 2f: enzimas que hidrolizan carbapenemes, pero no son metaloenzimas	A	Como 2be + aztreonam e imipenem	NMC-A de *E. cloacae* Sme-1 de *S. marcescens*
Grupo 3: metaloenzimas no inhibidas por AC	B	Casi todos, incluidos carbapenemes	CphA de *Aeromonas hydrophila* L1 de *Xanthomonas maltophila*

[a] AC: ácido clavulánico
Este esquema considera un grupo 4 que no se incluye por no conocerse la secuencia de ninguno de sus miembros.

plásmidos de enterobacterias. Los primeros aislamientos (TEM1) solamente hidrolizaban penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Las β-lactamasas de tipo TEM son capaces de aceptar cambios en su secuencia que conducen a una ampliación de su gama de sustratos, sin afectar su estabilidad ni su actividad enzimática. Se han aislado alrededor de 50 variantes de TEM1, algunas de las cuales pueden hidrolizar monobactámicos o cefalosporinas de tercera generación. Recientemente se han descrito en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae,* enzimas derivadas de TEM resistentes a la inhibición por ácido clavulánico, que se han denominado IRT. Otros tipos de enzimas de la clase A, como las SHV, han sufrido un proceso de evolución paralelo.

Las enzimas de la clase C son cefalosporinasas cromosómicas presentes en muchas enterobacterias, que pueden ser o no inducibles. El prototipo de estas enzimas, AmpC, no es capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, pronto se aislaron mutantes bacterianas resistentes a estos antibióticos cuya resistencia se ha relacionado con la síntesis de una cantidad muy elevada de enzima. Posteriormente se aislaron mutantes con espectro expandido, comprobándose la localización de estas enzimas en plásmidos (FOX, MIR1).

4.6. Inhibidores de β-lactamasas

Son compuestos de estructura química análoga a los β-lactámicos (fig. 64-3), lo que explica el hecho de que se comporten como inhibidores competitivos de ciertas β-lactamasas, mediadas por plásmidos o por cromosomas. Estos fármacos carecen de actividad antibacteriana propia, pero potencian la actividad de los β-lactámicos; es decir, como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por haber sintetizado enzimas inactivadoras, recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hay que tener en cuenta que la acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas, producida por los inhibidores de β-lactamasas, sólo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a estos inhibidores, como por ejemplo, los estafilococos, *Klebsiella, Haemophilus, E. coli,* etc.; no amplían, pues, el espectro antibacteriano, sino que restauran una sensibilidad que se había perdido por aparición de enzimas inactivadoras.

Este fenómeno ha encontrado clara aplicación clínica, mediante la asociación del ácido clavulánico a la amoxicilina o la ticarcilina, del sulbactam a la ampicilina y del tazobactam a la piperacilina (v. 8).

5. Actividad antibacteriana

En las tablas 64-3 a 64-6 se indica la actividad de los β-lactámicos sobre una selección de especies bacterianas en las que se expresan las CMI_{90} para los distintos antibióticos. Por motivos prácticos, en el caso de las penicilinas se ha separado la actividad sobre enterobacterias y *Pseudomonas* de la actividad sobre otros microorganismos. En el caso de las cefalosporinas, la tabla 64-4 no expresa su espectro completo, sino que destaca aquellas peculiaridades del espectro que tienen mayor interés para su correcta aplicación terapéutica. En la tabla 64-5 se indica la actividad antibacteriana del aztreonam (monobactámico), cuyo espectro no incluye bacterias grampositivas. Y en la tabla 64-6 figura el espectro antibacteriano de los carbapenemes, imipenem y meropenem, sobre un número de bacterias que se han seleccionado, como en los grupos anteriores, por su interés en la práctica clínica.

Es necesario tener en cuenta que cuando no existan diferencias importantes entre los derivados de un mismo grupo, sólo se señala el nombre de uno de ellos, en general el más antiguo. Es inevitable indicar un número bastante elevado de cefalosporinas de tercera generación que se debe a la existencia de diferencias en el espectro y actividad antibacteriana de interés clínico o a peculia-

Tabla 64-3. Penicilinas: actividad antibacteriana. Concentración mínima inhibitoria (CMI_{90}) (μg/ml)

	Penicilina G	Penicilina V	Ampicilina Amoxicilina	Oxacilina Cloxacilina	Carbenicilina Ticarcilina	Azlocilina Mezlocilina Piperacilina	Mecilinam[a]	Temocilina
A. COCOS, ALGUNOS BACILOS Y ANAEROBIOS								
Streptococcus pneumoniae	0,01[b]	0,02[b]	0,02[b]	0,04	0,4	0,02	1,6	> 100
Streptococcus pyogenes	0,005	0,01	0,02	0,04	0,2	0,02	0,5	> 64
Streptococcus viridans	0,01	0,01	0,05	0,1	0,2	0,12		
Enterococcus faecalis	3,0	6,0	1,5[c]	> 25,0	50,0	1,5	> 100	> 32
Peptostreptococcus	0,2	0,5	0,2	0,6	0,4	0,8		
Staphylococcus aureus β–	0,02	0,02	0,05	0,3	1,2	0,8	50	> 32
Staphylococcus aureus β+	> 25,0	> 25,0	> 25,0	0,4	25,0	25,0	> 100	> 32
Staphylococcus epidermidis[d]	0,02	0,02	0,05	0,2	0,8	1,6		> 32
Neisseria gonorrhoeae	0,01	0,1	0,03	12,0	0,3	0,05	0,16	0,2
Neisseria meningitidis	0,05	0,25	0,05	6,0	0,1	0,05		0,125
Clostridium perfringens	0,5		0,05	0,5	0,5	0,05		
Corynebacterium diphteriae	0,1		0,02	0,1	0,1	1,0		
Listeria monocytogenes	0,2		0,5	1,25	4,0	0,5		
Haemophilus influenzae	0,8		0,5[b]	25,0	0,5	0,1	16,0	1[e]
Bacteroides melaninogenicus	0,5		0,5	> 100	0,5	0,2		
Bacteroides fragilis	32,0		32,0	> 500	64,0	16,0		> 256
Fusobacterium nucleatum	0,5		0,1	> 100	0,5	0,5		
B. ENTEROBACTERIAS Y PSEUDOMONAS								
Escherichia coli	100		3,0	> 100	6,0	10,0	0,016	8
Proteus mirabilis	50		3,0	> 100	1,5	0,8	0,1	4
Klebsiella	> 400		200	> 100	> 400	6,0	0,1	4
Enterobacter	> 500		> 500	> 100	50	3,0	0,16	*8*
Citrobacter freundii	> 500		50	> 100	12	6,0		8
Serratia marcescens	> 500		> 500	> 100	100	25,0	12,5-100	16
Salmonella	10		1,5	> 100	3,0	3,0	0,1	8
Shigella	20		1,5	> 100	3,0	6,0	0,05	8
Proteus vulgaris	> 500		> 500	> 100	12,0	12,0	0,16	4
Providencia	> 500		> 500	> 100	12,0	6,0		4
Morganella	> 500		200	> 100	25,0	6,0		4
Acinetobacter	> 500		250	> 100	25,0	12,0		> 100
Pseudomonas aeruginosa	> 500		> 500	> 100	50,0	3,0	> 100	> 100

[a] Todos los datos para el mecilinam se expresan como CMI_{50}.
[b] Existe un porcentaje variable de cepas resistentes.
[c] La CMI para amoxicilina es de 0,4.
[d] La sensibilidad de este germen es muy variable.
[e] Tanto β-lactamasa-negativo como β-lactamasa-positivo.

Tabla 64-4. Actividad de cefalosporinas sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria (CMI_{90}) (μg/ml)

	Cefazolina	Cefamandol	Cefuroxima	Cefoxitina	Cefotaxima	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepima	Cefpiroma	Cefixima
S. pyogenes	0,1	0,06	0,06	1	0,06	0,03	0,25	0,04	0,05	0,25
S. pneumoniae	0,12	0,12	0,06	2	0,06	0,5	0,25	0,25	0,12	0,25
S. aureus	1	1	4	4	4	4	16	4	1	> 32
H. influenzae	8	32	2	4	0,06	0,01	0,12	0,12	0,12	0,06
E. coli	16	16	8	8	0,12	0,25	0,25	0,06	0,12	0,25
P. mirabilis	< 2	1	< 2	8	0,12	0,25	0,25	0,1	0,12	0,06
K. pneumoniae	4	8	8	8	0,12	0,25	0,5	0,25	0,25	0,06
E. cloacae	> 32	> 64	> 64	> 32	> 32	> 16	> 16	2	0,5	> 32
E. aerogenes	> 32	> 64	> 32	> 32	32	> 32	> 32	0,5	0,12	2
C. freundii	> 32	8	> 32	> 32	0,5	> 16	> 16	8	0,06	> 32
M. morganii	> 32	> 64	> 32	8	8	4	4	0,05	0,5	8
P. aeruginosa	> 32	> 32	> 32	> 32	32	> 16	> 16	16	>16	> 32
B. fragilis	> 64	> 64	> 64	32	> 64	> 2	> 2	256	256	> 32

Tabla 64-5. Actividad del aztreonam sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria (CMI_{90}) (μg/ml)

Escherichia coli	0,2
Klebsiella pneumoniae	0,8
Klebsiella oxytoca	0,4
Enterobacter cloacae	25
Citrobacter freundii	0,4
Serratia marcescens	3,1
Proteus mirabilis	0,01
Proteus vulgaris	0,1
Morganella morganii	0,2
Providencia	0,025
Salmonella	0,2
Shigella	0,1
Haemophilus influenzae	0,1
Neisseria gonorrhoeae	0,2
Neisseria meningitidis	0,025
Pseudomonas aeruginosa	25

Tabla 64-6. Actividad de imipenem y meropenem sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria (CMI_{90}) (μg/ml)

	Imipenem	Meropenem
Staphylococcus aureus[a]	0,1	0,21
Staphylococcus epidermidis	1,7	4,32
Streptococcus pyogenes	0,009	0,009
Streptococcus pneumoniae[b]	0,01	0,01
Enterococcus faecalis	2,46	8,74
Haemophilus influenzae	2,16	0,16
Neisseria gonorrhoeae	0,34	0,02
Moraxella catarrhalis	0,04	0,009
Klebsiella pneumoniae	0,69	0,06
Klebsiella oxytoca	0,76	0,08
Enterobacter cloacae	1,08	0,16
Escherichia coli	0,37	0,07
Citrobacter freundii	0,85	0,07
Serratia marcescens	2,47	0,36
Proteus mirabilis	3,4	0,17
Proteus vulgaris	3,37	0,13
Salmonella	0,1	—
Shigella	0,2	—
Pseudomonas aeruginosa	7,8	3,05
Peptostreptococcus spp	0,34	0,50
Clostridium perfringens	0,24	0,03
Clostridium difficile	7,58	1,82
Bacteroides fragilis	0,58	0,51

[a] Sensible a meticilina.
[b] Sensible a penicilina.
Modificado de Wiseman, et al, 1995.

ridades farmacocinéticas que condicionan sus indicaciones terapéuticas.

De la actividad antibacteriana de los β-lactámicos es importante destacar: *a)* la gran actividad de la penicilina G sobre varias especies bacterianas, fundamentalmente grampositivas y sobre bacterias anaerobias (excepto *Bacteroides fragilis*), lo que justifica el hecho de que se mantenga como tratamiento de primera elección en las infecciones producidas por ellas (v. indicaciones terapéuticas); *b)* la escasa sensibilidad de *Enterococcus faecalis* a los β-lactámicos; ninguna cefalosporina posee actividad sobre este germen, cuya sensibilidad a los β-lactámicos queda reducida a penicilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes (con menor actividad); *c)* El amplio espectro que cubren las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas); *d)* la actividad de las cefalosporinas de primera generación sobre bacterias grampositivas, incluido *S. aureus* sensible a cloxacilina; *e)* la actividad de algunas cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima y cefepima) sobre *Pseudomonas aeruginosa; f)* muchas penicilinas son activas sobre bacterias anaerobias con excepción del *B. fragilis;* este germen es sensible, sin embargo, a ureidopenicilinas, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, moxalactam y carbapenemes; de estos últimos hay que señalar que son los β-lactámicos con mayor espectro antibacteriano en el que se incluyen varias especies bacterianas aunque sean resistentes a penicilinas *(gonococo* y *neumococo); g)* la similitud de espectro antibacteriano de cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y cefixima, en el que está incluida también *Neisseria meningitidis.* El espectro de la cefepima es similar al de cefotaxima y ceftriaxona, pero además posee una actividad antipseudomonas comparable a ceftazidima, y *h)* la actividad de los monobactámicos queda limitada a bacterias gramnegativas, siendo su espectro comparable al de los aminoglucósidos (v. cap. 65).

6. Características farmacocinéticas

En las tablas 64-7 y 64-8 se especifican las características cinéticas de los principales β-lactámicos. A continuación se comentan los aspectos más interesantes.

6.1. Absorción

Aunque los β-lactámicos en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados (p. ej., amoxicilina, cloxacilina y cefaclor). Entre los β-lactámicos de absorción oral existen algunas diferencias que es necesario tener en cuenta. La absorción oral de ampicilina mejora cuando se modifica ligeramente su molécula; los niveles plasmáticos alcanzados con sus derivados (tabla 64-1) son el doble de los conseguidos con ampicilina, con la excepción de la metampicilina, que alcanza niveles semejantes. Además, las diferencias en la velocidad de absorción y eliminación hacen posible espaciar el intervalo entre dosis (hasta 12 horas en el caso de la bacampicilina), si bien esto no es válido para infecciones graves. Existe también un número considerable de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones que se absorben bien por vía oral. Todos los monobactámicos y carbapenemes comercializados hasta la ac-

Tabla 64-7. Características farmacocinéticas de las principales penicilinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración LCR[b] (% de concentración plasmática)
Penicilina G	P	60	30	75	2-6
Penicilina V	O	80	45	40	
Meticilina	P	30-40	30	80	3-12
Cloxacilina	O, P	95	30	40	
Ampicilina	O, P	20	60-75	25-40	8-13
Amoxicilina	O	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	P	50	60-80	85	9
Ticarcilina	P	45-50	60-90		9
Mezlocilina	P	50	60	45-60	14
Azlocilina	P	20	45-60	60-70	13
Piperacilina	P	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	P	20	45-60		
Temocilina	P	85	240	80	0,5-15

[a] P: parenteral; O: oral.
[b] Con meninges inflamadas.

tualidad deben administrarse por vía parenteral (tabla 64-8).

6.2. *Distribución*

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de manera definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por lo tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Si se tiene en cuenta que los β-lactámicos son sustancias hidrófilas, es mejor que tengan bajo grado de unión a las proteínas plasmáticas, puesto que favorece la difusión tisular.

La distribución es buena, en general, alcanzándose concentraciones adecuadas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial, etc. El paso al SNC, sin embargo, es escaso en condiciones normales, pero la inflamación meníngea hace posible la utilización de penicilinas en el tratamiento de infecciones a ese nivel. Con respecto a las cefalosporinas, sólo alcanzan concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo: cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima, moxalactam y ceftazidima. Su utilidad en el tratamiento de las meningitis figura en el apartado 8.6.

Todos los β-lactámicos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando concentraciones variables en la circulación fetal; a pesar de ello y de acuerdo con su escasa toxicidad (v. 7), son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

6.3. *Metabolismo y excreción*

En su mayoría son eliminados por orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración y de secreción tubular activa, mientras que en el caso de las cefalosporinas la secreción tubular es más variable para los distintos derivados. Existen algunas excepciones que es necesario tener en cuenta: *a)* algunos β-lactámicos (cefalotina, cefapirina y cefotaxima) sufren procesos de desacetilación, dando lugar a metabolitos con diferentes grados de actividad antibacteriana; en el caso de la cefotaxima, la desacetilcefotaxima tiene una semivida ligeramente más larga que la cefotaxima (1,6 h); *b)* la eliminación renal de cefaloridina, ceftazidima y ceftriaxona se produce exclusivamente por filtración glomerular, y *c)* numerosos β-lactámicos pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas en bilis (mezlocilina, nafcilina, piperacilina, cefazolina, cefamandol y cefoxitina); la eliminación biliar es muy importante para la ceftriaxona (40 %) y el cefotetán (12 %); en el caso de la cefoperazona sólo el 25 % se elimina por riñón y el resto (75 %) lo hace en forma activa por la bilis.

El hecho de que estos antibióticos se concentren en cantidades importantes en forma activa en la bilis tiene consecuencias de interés clínico: *a)* pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones localizadas en las vías biliares aunque, si existe obstrucción, sólo en el caso de la cefoperazona se han demostrado cantidades suficientes; *b)* pueden dar lugar a efectos adversos importantes: diarrea por modificar la flora intestinal normal y alteraciones de la coagulación por hipoprotrombinemia que se produce, en la mayoría de los casos, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de la vitamina K al reducirse la flora bacteriana intestinal, y *c)* los β-lactámicos cuyo porcentaje de eliminación biliar es mayor (cefoperazona y ceftriaxona) no requerirán modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Los procesos de secreción tubular renal son inhibidos por la probenecida, por lo que su administración prolongará la semivida de los β-lactámicos en cuya eliminación participa de forma importante este mecanismo.

Asimismo, la probenecida compite con los β-lactámicos por los puntos de unión a la albúmina plasmática, por lo que su administración simultánea aumentará la canti-

Tabla 64-8. Características farmacocinéticas de las principales cefalosporinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (horas)	Eliminación renal (% activo)	Concentración LCR[b] (% de concentración plasmática)
1.ª Generación					
Cefaloridina	P	10-30	1-1,5	100	15
Cefalotina	P	65-75	0,5	65	1-5
Cefazolina	P	75-85	1,5-2	80-100	1-4
Cefapirina	P	40-50	0,5	55-70	
Cefacetrilo	P	30-40	0,7-1,2	75	
Cefaloglicina	O	—	—	75-100	
Cefalexina	O	10-15	0,7-1	80-100	
Cefradina	O, P	12-16	0,7-1	80-100	
Cefadroxilo	O	—	1,2	70-80	
2.ª Generación					
Cefuroxima	O, P	30-50	1,3	100	5-10
Cefamandol	P	75	0,8	80-100	1-20
Cefoxitina	P	70-75	0,8	90	1-30
Cefmetazol	P	85	1,1	100	
Cefaclor	O	—	0,2		
Ceforanida	P	80	—		
Cefonicid	P	> 90	4,5		
Cefprozilo	O	35-45	1,2		
3.ª Generación					
Cefotaxima	P	30-50	1	80[c]	5-15
Cefoperazona	P	80-90	2	25[d]	3
Moxalactam	P	40-50	2,2	75	5-15
Cefsulodina	P	30	1-1,5	70	15
Ceftizoxima	P	30	1,7	85	20
Ceftazidima	P	17	1,8	75	5-25
Ceftriaxona	P	80-95	8	60[d]	3-10
Cefixima	O	67	3,7	15-20	—
Cefmenoxima	P	77	1,0		
Cefpodoxima	O	40	2,2		
Ceftibuteno	O	40	2,5		
4.ª Generación					
Cefepima	P	20	2,1		
Cefpiroma	P	10	2,0		
Monobactámicos					
Aztreonam	P	—	1,3-2,2	58-74	10
Carumonam	P	—	1,3-1,7	—	—
Carbapenemes					
Imipenem	P	—	1,0	70	—
Meropenem	P	—	1,0	90	—

[a] P: parenteral; O: oral.
[b] Con meninges inflamadas.
[c] Parcialmente en forma de desacetilcefotaxima (activa).
[d] El resto se excreta por vía biliar en forma activa.

dad de antibiótico en forma libre en la sangre, favoreciéndose los procesos de difusión.

Por su importancia clínica, es necesario señalar que el imipenem es hidrolizado por una dipeptidasa localizada en las células del túbulo proximal renal que rompe su anillo β-lactámico dando lugar a un metabolito inactivo que se elimina por orina; la administración simultánea de cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa, aumenta la recuperación urinaria de imipenem en forma activa hasta el 70 % aproximadamente.

El meropenem no es inactivado por la dipeptidasa renal, por lo que no requiere la asociación con cilastatina

alcanzando, en consecuencia, mayores concentraciones en orina en forma de fármaco activo (90 % de la concentración plasmática). Su aclaramiento sigue una proporción lineal con el de creatinina.

Es evidente que en la dosificación de un antibiótico y en el intervalo de administración hay que tener en cuenta muchos factores, tanto farmacológicos como bacteriológicos, pero como norma general se acepta que el intervalo de administración de un antibiótico debe ser de 4 veces la semivida en infecciones graves y de 6 veces para infecciones de gravedad moderada. En las tablas 64-7 y 64-8 figuran las semividas de los diferentes β-lactámicos; como puede verse, la corta semivida de la penicilina G (30 min) se ha prolongado extraordinariamente en los compuestos de introducción más reciente, siendo en varios de ellos superior a las 3 horas (temocilina, cefonicid, cefotetán y ceftriaxona).

La semivida puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas que se acompañan de variaciones en los mecanismos de eliminación. Es especialmente importante el aumento de la semivida que se produce cuando existe insuficiencia renal, recomendándose reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min (tabla 64-10), excepto en el caso de la cefoperazona y la ceftriaxona, cuya principal vía de eliminación es la biliar. La semivida también está aumentada en el recién nacido, fundamentalmente en los prematuros y en personas de edad avanzada, mientras que en los niños y las personas jóvenes la semivida puede ser más corta.

7. Reacciones adversas

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, se han descrito numerosos efectos secundarios, tanto para las penicilinas como para las cefalosporinas.

7.1. Penicilinas

El efecto adverso más importante lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 horas) o tardías (> 72 horas) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica inmediata a su inyección. Su incidencia es del 1-5 % incluyendo desde las formas más leves hasta las más graves; sin embargo, las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0,2 % de los pacientes, siendo mortales en el 0,001 % de los casos. Es importante tener en cuenta estos datos para investigar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable «alergia a la penicilina» denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. Además, la existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante la realización de pruebas cutáneas que sólo serán valorables si han sido efectuadas por personal especializado; la realización de estas pruebas puede ser peligrosa y su resultado, aunque hayan sido perfectamente realizadas, puede ser válido para disminuir, pero no para descartar totalmente la posibilidad de una reacción anafiláctica. Además, hay que considerar que, tras la administración de penicilinas, pueden aparecer alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculopapular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con ampicilina y cuya incidencia alcanza el 50 % en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Debe evitarse la terapéutica con penicilinas en un paciente realmente alérgico siempre que sea posible, pero si el tratamiento con estos antibióticos es imprescindible, bien por la etiología del proceso o por otros factores (p. ej., durante el embarazo, en el que los β-lactámicos constituyen el grupo de menos riesgo de toxicidad tanto para la madre como para el feto), existe la posibilidad de desensibilizar al paciente mediante la administración oral o subcutánea de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

a) Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile)* y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.

b) Aumento reversible de las transaminasas, más frecuente con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, que en general pasa inadvertida.

c) Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas.

d) Hipopotasemia, sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina). Con las nuevas penicilinas con actividad antipseudomonas, el riesgo de hipopotasemia y sobrecarga de líquidos es menor, puesto que su contenido en sodio es más bajo; sin embargo, no se ha confirmado la importancia clínica de esta diferencia.

e) Nefritis intersticial, más frecuente con meticilinas aunque se ha descrito también con otras penicilinas.

f) Encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en LCR; es, por lo tanto, más probable si existe insuficiencia renal.

7.2. Cefalosporinas

Pueden originar:

a) Reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con las penicilinas; se ha descrito el 5-10 % de

Tabla 64-9. Dosificación de los antibióticos β-lactámicos

	Adultos (g)	Intervalo (horas)	Niños (mg/kg)	Intervalo (horas)	Vía de administración
A. *Penicilinas*					
Penicilina G	1,2-24 × 10^6 U	2-6	100.000-250.000 U	2-6	IV
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 × 10^6 U	[a]	50.000 U/kg	[a]	IM
Penicilina procaína	0,3-4,8 × 10^6 U	12-24	25.000 U/kg	12-24	IM
Penicilina V	0,25-0,5	6	6,25-12,5 mg	6	Oral
Meticilina	1-2	4-6	25-33,3	4-6	IV/IM
Cloxacilina	0,5-1	6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina	1-2	4-6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina + sulbactam	0,5-1	6	12,5-25	6	Oral
	1,5-3,0	6	25-50	6	IV/IM
Amoxicilina	0,25-0,5	8	6,6-13,3	8	Oral
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,25-0,5	8	6,6-13,3	8	Oral
Carbenicilina	5-6	4-6	25-100	4-6	IV
Ticarcilina	3	4-6	50	4-6	IV/IM
Mezlocilina	3-4	4-6	50	4-6	IV/IM
Azlocilina	2-4	4-6	50-75	4-6	IV/IM
Piperacilina	3-4	4-6	50	4-6	IV/IM
B. *Monobactámicos*					
Aztreonam	1-2	6-8	18,75-37,5	6	IV/IM
Carumonam	0,5-2	8	—	—	IV
C. *Cefalosporinas*					
Cefalotina	0,5-2	4-6	20-40	6	IV/IM
Cefazolina	0,5-1,5	6-8	8,3-25	6-8	IV/IM
Cefalexina	0,25-1	6	5-25	6	Oral
Cefradina	0,25-1	6	5-25	6	Oral
	0,5-2	6	10-25	6	IV
Cefuroxima	0,75-1,5	8	30-60	6-8	IV/IM
Cefamandol	1-2	4-6	15-50	4-8	IV/IM
Cefoxitina	1-2	4-6	20-26,6	4-6	IV/IM
Cefmetazol	2	6-12	6-50	6-8	IV
Cefadroxilo	0,5-1	12-24	15	12	Oral
Cefaclor	0,25-0,5	8	6,6-13,3	8	Oral
Cefonicid	0,5-2	24	—	—	IV/IM
Ceforanida	0,5-1	12	10-20	12	IV/IM
Cefprozilo	0,25-0,5	12-24	15	12	Oral
Loracarbef	0,2-0,4	12	7,5-15	12	Oral
Cefotaxima	1-2	4-12	12,5-45	4-6	IV/IM
Ceftizoxima	1-4	8-12	50	6-8	IV/IM
Ceftazidima	0,5-2	8-12	30-50	8	IV/IM
Cefsulodina	1-2	6-8	15-25	6	IV/IM
Cefoperazona	1-4	8	25-100	12	IV/IM
Ceftriaxona	1-2	12-24	25-50	12-24	IV/IM
Cefotetán	1-2	12	20-30	8-12	IV/IM
Cefmenoxima	0,5-2	4-6	10-20	6	IV/IM
Cefixima	0,2-0,4	12-24	4	12-24	Oral
Cefpodoxima	0,2-0,4	12	5	12	Oral
Cefepima	1-2	8-12	—	—	IV/IM
Cefpiroma	1-2	12	—	—	IV
D. *Carbapenemes*					
Imipenem	0,5-1	6-8	12-25	6	IV/IM
Meropenem	0,5-1	8	40[b]	8	IV

[a] Dosis única o una dosis/semana.
[b] En meningitis.

reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.

b) Nefrotoxicidad: necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina, pero las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad, si bien hay que tener en cuenta la posible potenciación de este efecto adverso cuando se asocian a aminoglucósidos.

c) Por vía parenteral pueden producir dolor localizado en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa.

d) Intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefamandol, moxalactam y cefoperazona.

e) Fenómenos hemorrágicos, relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona, moxalactam y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos porque la presencia de un grupo metiltetrazoltiol en la cadena lateral altera la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede evitarse parcialmente mediante la administración simultánea de vitamina K, aunque algunos autores, considerando las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, que participan en la producción de hemorragias de forma activa, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.

f) Además, las cefalosporinas pueden producir sobreinfecciones, aumento de las transaminasas, eosinofilina, test de Coombs positivo (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), habiéndose descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.

7.3. Carbapenemes

Como los restantes β-lactámicos, los carbapenemes producen escasas reacciones adversas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este grupo de antibióticos puede originar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1 % de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir, con mayor frecuencia que otros β-lactámicos, convulsiones; este efecto adverso es más frecuente tras la administración de dosis elevadas (algunos autores señalan cifras de hasta el 10 % en pacientes tratados con dosis de 1 g/6 h), en pacientes con insuficiencia renal fundamentalmente si son ancianos, pero sobre todo en pacientes con patología cerebrovascular previa, epilepsia o cualquier otro tipo de enfermedad del sistema nervioso central. La incidencia de convulsiones tras la administración de meropenem al parecer es mucho más baja.

7.4. Monobactámicos

La diferencia en la estructura química de estos antibióticos y los otros β-lactámicos disminuye la posibilidad de hipersensibilidad cruzada, no habiéndose descrito hasta este momento ni reacciones anafilácticas ni alteraciones cutáneas tras la administración de aztreonam en pacientes con test cutáneos positivos a la penicilina.

8. Aplicaciones terapéuticas

8.1. Principios generales

Como grupo, los β-lactámicos constituyen el conjunto de antibióticos más importante de la terapéutica antiinfecciosa. A pesar de que su número sobrepasa el medio centenar, la penicilina G continúa siendo el tratamiento de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles (tabla 64-3). En este sentido es importante señalar el aumento de resistencias a penicilina del *Streptococcus pneumoniae,* bacteria clásicamente muy sensible a este antibiótico. El porcentaje de resistencias varía de unos sitios a otros, incluso dentro de un mismo país, por lo que es importante conocer los datos de sensibilidad locales antes de tomar la decisión de modificar el criterio general de tratamiento. Entre los neumococos «resistentes a penicilina», hay que distinguir dos grupos: los *altamente resistentes,* cuya CMI para la penicilina es ≥ 2 μg/ml y los neumococos con sensibilidad intermedia a penicilina *(o moderadamente resistentes)* cuya CMI es 1-1,9 μg/ml; estos últimos responden a dosis altas de penicilina. Su resistencia no está relacionada con la producción de β-lactamasas (v. 4).

También se ha producido un aumento considerable en el número de cepas resistentes a penicilinas en otras especies bacterianas; ejemplos de ellas son las resistencias de *E. coli* a ampicilina o amoxicilina, de *N. gonorrhoeae* a penicilina o *S. aureus* a cloxacilina.

Este problema complica el tratamiento de las infecciones bacterianas con mayor repercusión en el medio hospitalario, donde hay que buscar nuevas alternativas terapéuticas: asociación con inhibidores de β-lactamasas o antibióticos más activos.

En cuanto a los inhibidores de β-lactamasas, las asociaciones ácido clavulánico-amoxicilina, ácido clavulánico-ticarcilina, sulbactam-ampicilina y tazobactam-piperacilina son alternativas terapéuticas muy útiles en el tratamiento de infecciones producidas por determinadas bacterias cuya resistencia a los β-lactámicos tiene su origen en la síntesis de β-lactamasas; su utilización dependerá del índice de resistencias que exista en la zona, pero en ningún caso deben sustituir a las penicilinas en aquellos procesos en los que las penicilinas solas son todavía el tratamiento de primera elección.

Es necesario insistir en que la aparición de resistencias no invalida el principio de que las penicilinas deben constituir el tratamiento de primera elección en gran número

Tabla 64-10. Dosificación de los β-lactámicos en la insuficiencia renal

		Para aclaramiento de creatinina (ml/min)					Dosificación en diálisis	
		Dosis	> 80	80-50	50-10	< 10 (anuria)	Dosis tras hemodiálisis (HD)	Dosis/día durante DP
A.	*Penicilinas*							
	Penicilina G	1,2-24 × 10^6 U	2-12 h	2-12 h	2-12 h	1/3-1/2 dosis/día	0,5 × 10^6 U	
	Penicilina V	0,25-0,5 g	6 h	6 h	8 h	12 h	0,25 g	
	Meticilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	2 g	
	Cloxacilina	0,5-1 g	6 h	6 h	6 h	6 h		
	Ampicilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
	Ampicilina + + sulbactam	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
	Amoxicilina	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
	Amoxicilina-ácido clavulánico	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
	Ticarcilina	3 g	4-6 h	4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h	3 g	3 g/12 h
	Mezlocilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-8 h	8-12 h	2-3 g	
	Azlocilina	2-4 g	4-6 h	4-6 h	8 h	12 h	3 g	
	Piperacilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-12 h	12 h	2 g/8 h + 1 g tras HD	
B.	*Monobactámicos*							
	Aztreonam	1-2 g	6-12 h	8-12 h	12-24 h	24-36 h	15 mg/kg	30 mg/kg/ 24 h
	Carumonam	0,5-2 g	8 h	8-12 h	12-24 h	0,25-1 g/24 h		
C.	*Cefalosporinas*							
	Cefalotina	0,5-2 g	4-6 h	4-6 h	1-1,5 g/6 h	0,5/8 h	0,5-2 g	
	Cefazolina	0,5-1,5 g	6-8 h	8 h	0,5-1 g/8-12 h	0,5-1 g/24 h	0,25-0,5 g	
	Cefalexina	0,25-1 g	6 h	6 h	8-12 h	24-48 h	0,25-1 g	
	Cefradina	0,25-1 g	6 h	6 h	0,5 g/6 h	0,25 g/12 h	—	0,5 g/6 h
	Cefuroxima	0,75-1,5 g	8 h	8 h	8-12 h	24 h	—	
	Cefamandol	0,5-2 g	4-6 h	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	0,5-1 g/12 h	—	
	Cefoxitina	1-3 g	4-6 h	1-2/8 h	1-2 g/12 h	0,5-1 g/12-24	1-2 g	
	Cefmetazol	2 g	8 h	8 h	16 h	48 h		
	Cefadroxilo	1 g	12-24 h	12-24 h	24 h	36-48 h	0,5-1 g	
	Cefaclor	0,25-0,5 g	8 h	8 h	8 h (50-100 % dosis)	8 h (25-33 % dosis)	0,25-0,5 g	
	Cefonicid	0,5-2 g	24 h	0,5-1,5 g/ 24 h	0,25-1 g/ 24-48 h	0,25-1 g/ 3-5 d	No necesita	
	Cefprozilo	0,25-0,5 g	12-24 h	12-24 h	1/2 dosis/ 12-24 h	1/2 dosis/ 12-24 h	1/2 dosis	
	Loracarbef	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	3-5 días		
	Cefotaxima	1-2 g	4-8 h	4-8 h	6-12 h	12 h	50 % dosis	
	Ceftizoxima	1-4 g	8-12 h	0,5-1,5 g/ 8 h	0,25-1 g/ 12 h	0,25-1 g/ 24-48 h	1-4 g	3 g/48 h
	Ceftazidima	0,5-2 g	8-12 h	8-12 h	1-1,5 g/ 12-24 h	0,5-0,75 g/ 24-48 h	1 g	
	Cefsulodina	0,5-3 g	6 h	8 h	1 g/12 h	1 g/24 h	0,25 g	1 g/18-24 h
	Cefoperazona	1-4 g	6-8 h	6-8 h	6-8 h	6-8 h		
	Ceftriaxona	0,5-1 g	12-24 h	12-24 h	12-24 h	12-24 h	No necesita	
	Cefotetán	1-2 g	12 h	12 h	24 h	48 h	1-2 g	
	Cefmenoxima	0,5-2 g	4-6 h	6-8 h	12-24 h	24 h	30-50 % dosis	
	Cefixima	—	—	—	—	0,2 g/24 h	No necesita	No necesita
	Cefpodoxima	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	24 h	—	—
D.	*Carbapenemes*							
	Imipenem	0,5-1 g	6-8 h	0,5 g/ 6-8 h	0,5 g/ 6-12 h	0,25-0,5 g/ 24 h	0,5-1 g	

DP: diálisis peritoneal.

de infecciones bacterianas que a continuación se describen. En ellas se señalan, además, los β-lactámicos y, en su caso, otros antibióticos recomendados como alternativa cuando fracasa o no se puede utilizar el antibiótico de primera elección. La dosificación general o habitual de cada antibiótico se indica en la tabla 64-9 cuando esta dosis deba ser modificada por la naturaleza de la infección, se indicará en el epígrafe correspondiente. En la tabla 64-10 se indica la dosificación si existe insuficiencia renal.

8.2. *Infecciones ORL*

a) Amigdalitis bacterianas. Si son producidas por *Streptococcus pyogenes,* penicilina G benzatina IM a la dosis de 1.200.000 U en adultos y 600.000 U en niños como dosis única, o penicilina V oral a la dosis de 50 mg/kg/día repartidas en 4 tomas diarias durante 7-10 días. Pueden utilizarse la amoxicilina o la ampicilina orales una vez descartada la existencia de mononucleosis infecciosa, ya que en este caso la incidencia de exantemas cutáneos es mayor.

b) Profilaxis de la fiebre reumática. Las personas que tras una amigdalitis por estreptococo del grupo A *(S. pyogenes)* han tenido un primer episodio de fiebre reumática están especialmente predispuestas a las recurrencias. Por lo tanto, se recomienda la siguiente profilaxis con antibióticos: penicilina G benzatina (1.200.000 U) o penicilina V (200.000 U/12 horas) y en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/12 horas) o sulfisoxazol (1 g). Cualquiera de estas pautas debe repetirse cada 4 semanas y, en general, mantenerse durante toda la vida, aunque, teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencias disminuye con la edad, algunos aceptan suspender la profilaxis, si no existe lesión cardíaca, en mayores de 18 años.

c) Otitis media y sinusitis aguda. El neumococo es la bacteria responsable más frecuente, pero no hay que descartar la existencia de *H. influenzae.* Por lo tanto, es de primera elección la amoxicilina a la dosis de 250-500 mg cada 8 horas durante 7-10 días, admitiéndose como alternativa las cefalosporinas de segunda generación por vía oral.

d) Sinusitis crónica. Se recomienda la penicilina G puesto que a las bacterias aerobias más frecuentes suelen asociarse anaerobios *(Peptostreptococcus,* bacteroides), que son sensibles a ella.

8.3. *Infecciones respiratorias*

a) Neumonía extrahospitalaria. El germen más frecuente es el *S. pneumoniae,* por lo que el tratamiento de elección es la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas, IM durante 5 días, seguida de penicilina oral, 400.000-600.000 U cada 6 horas durante 5 días más. Si no hay respuesta al tratamiento, hay que pensar en la posibilidad de resistencias o en otra etiología. Como alternativa se pueden utilizar cefalosporinas de primera o segunda generación: cefazolina, cefamandol o cefuroxima, que son activas frente a *H. influenzae* y *K. pneumoniae,* o bien emplear antibióticos de otros grupos terapéuticos como los macrólidos y las tetraciclinas que, además, cubren *Legionella* y *Mycoplasma pneumoniae,* gérmenes insensibles a los β-lactámicos.

b) Neumonía intrahospitalaria. Con frecuencia, los gérmenes responsables son *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Serratia* y *E. coli;* en este caso deben administrarse penicilinas antipseudomonas, como carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas, o cefalosporinas de tercera generación; en el caso de las *Pseudomonas,* se recomienda la asociación con aminoglucósidos.

c) Neumonías por aspiración. Es frecuente la existencia de anaerobios, en cuyo caso está indicada la penicilina G; pueden considerarse como alternativa las penicilinas antipseudomonas con o sin inhibidores de β-lactamasas.

d) Bronquitis. En las bronquitis agudas por lo general es suficiente el tratamiento sintomático porque suelen ser de etiología vírica; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina (500 mg cada 8 horas durante 7-10 días) o como alternativa el cotrimoxazol. Si se sospecha infección por *M. pneumoniae,* debe tratarse con macrólidos o con tetraciclinas.

8.4. *Infecciones óseas y articulares*

La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus,* por lo que la primera elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β-lactamasas: las isoxazolilpenicilinas. Las cefalosporinas de primera generación y, en caso de resistencia, la vancomicina, constituyen alternativas válidas. Si la infección se debe a enterobacterias o *Pseudomonas,* son útiles las cefalosporinas de tercera generación, especialmente la ceftazidima y la cefsulodina, si bien no hay datos clínicos concluyentes. Como alternativa se pueden utilizar el ciprofloxacino y los carbapenemes.

8.5. *Infecciones cutáneas y de tejidos blandos*

Habitualmente son producidas por *S. pyogenes o* por *S. aureus,* por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o penicilina oral en la erisipela y la linfangitis estreptocócica o isoxazolilpenicilinas en la celulitis y la forunculosis estafilocócicas. En las infecciones por *Bacillus anthracis* es de elección la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas IM. En las infecciones asociadas a úlceras por decúbito y en las celulitis secundarias a vasculopatías periféricas, en las que hay que considerar la existencia de bacterias gramnegativas y de bacterias anaerobias, puede administrarse cefoxitina, cefmetazol o penicilinas antipseudomonas. En las infecciones secundarias a mordeduras se recomiendan los siguientes antibióticos: ampicilina en la mordedura de perro y rata, cloxacilina en la de gato y cefoxitina en la humana.

8.6. *Infecciones del sistema nervioso*

a) Meningitis. Por la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente, sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distin-

tas edades de la vida. En el *período neonatal,* los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos *(E. coli, Proteus, Klebsiella),* aunque también pueden encontrarse estreptococos del grupo B y *Listeria monocytogenes.* Por ello, el tratamiento de primera elección, de eficacia demostrada, es la ampicilina (100-200 mg/kg/día en 2-4 dosis) asociada a aminoglucósidos. En las meningitis por enterobacterias el tratamiento debe mantenerse durante 20-30 días, mientras que en las producidas por estreptococo del grupo B suelen bastar 10 días. En niños *mayores de 3 meses y hasta los 7 años* son más frecuentes las meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae,* siendo tratadas en la actualidad con cefotaxima o ceftriaxona. Aunque ambas cefalosporinas de tercera generación cubren los tres microorganismos señalados anteriormente y poseen una actividad antibacteriana similar, la cefotaxima alcanza concentraciones eficaces en LCR con mayor rapidez, lo que debe ser valorado, teniendo en cuenta la urgencia del tratamiento.

En *niños mayores de 7 años y en adultos* las bacterias más frecuentes son el meningococo y el neumococo, siendo tratadas también actualmente con cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7-10 días en el caso del meningococo y 15 días aproximadamente para el neumococo. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos, debe utilizarse como alternativa el cloranfenicol, asociado o no a cotrimoxazol (v. cap. 67). Los antibióticos β-lactámicos no se deben utilizar en la profilaxis de la meningitis meningocócica; para ello se deben emplear, y sólo en personas en contacto directo con el paciente, rifampicina o minociclina.

b) Absceso cerebral. Las penicilinas están indicadas sólo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo (abscesos cuyo origen sea una sinusitis) o el estafilococo (en general, postraumáticos). En los estreptocócicos, penicilina G a dosis máximas en los estafilocócicos, penicilinas resistentes a β-lactamasas: nafcilina, 2 g cada 4 horas; cloxacilina, 2 g cada 4 horas; flucloxacilina, 1-2 g cada 4 horas. Algunos autores consideran la cefotaxima fármaco de primera elección, recomendándose asociarla con metronidazol en la mayoría de los casos. En caso necesario, puede recurrirse a vancomicina y cloranfenicol.

8.7. *Infecciones urinarias*

a) Extrahospitalarias, tracto inferior. En la mayoría de los casos es eficaz la amoxicilina, en dosis única de 3 g o 500 mg cada 8 horas durante 3-5 días. Son también útiles los derivados de la ampicilina cuya semivida es algo más prolongada que la de ésta, aunque suelen ser más caros, pero el aumento en el número de resistencias de enterobacterias (fundamentalmente *E. coli)* a la ampicilina hace necesario recurrir a otros antibióticos β-lactámicos o a antibióticos de otros grupos (cotrimoxazol y quinolonas). En infecciones por bacterias productoras de β-lactamasas puede ser útil la asociación de ampicilina con inhibidores de β-lactamasas, aunque no es imprescindible por existir otras muchas posibilidades.

b) Intrahospitalarias, tracto inferior. Son infecciones multirresistentes en las que está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β-lactamasas. También pueden emplearse aquellas cefalosporinas cuya eliminación urinaria en forma activa sea elevada, o las fluorquinolonas.

c) Pielonefritis. Se emplean los mismos antibióticos recién indicados, pero prolongando el tratamiento durante 10-14 días.

8.8. *Infecciones ginecológicas*

En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias, algunas especies de estreptococos y bacteroides. Este espectro es bien cubierto por las cefalosporinas cefmetazol, cefoxitina y moxalactam, y por las penicilinas con actividad antipseudomonas. Cualquiera de éstas puede sustituir a la asociación clindamicina-aminoglucósidos, que sería de elección en pacientes alérgicas a los β-lactámicos.

8.9. *Infecciones de transmisión sexual*

La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

En la *sífilis primaria y secundaria* se debe administrar penicilina G benzatina, 2,4 millones de U IM en dosis única. En caso de hipersensibilidad se puede utilizar doxiciclina (100 mg cada 12 horas por vía oral durante 15 días) o eritromicina (500 mg cada 6 horas durante 15 días). En la *sífilis latente* o *tardía,* penicilina G benzatina a las mismas dosis, 1 vez por semana durante 3 semanas. En la *neurosífilis* se recomienda comenzar el tratamiento con penicilina G sódica, 12 millones de U/día durante 10 días, seguida de penicilina G benzatina, 2,4 millones de U IM por semana durante 3 semanas.

En las infecciones por *N. gonorrhoeae* se recomienda la penicilina G procaína, 4,8 millones de U en dosis única IM, asociada a 1 g de probenecida por vía oral, o amoxicilina, 3 g por vía oral + 1 g de probenecida. Como la probenecida no está comercializada en España en forma independiente y en caso de resistencia o de alergia a las penicilinas se puede utilizar la espectinomicina, 2 g IM en dosis única, o la ceftriaxona, 250 mg IM en dosis única. La posibilidad de que en una uretritis, potencialmente gonocócica, exista *Chlamydia trachomatis,* no sensible a ningún β-lactámico, hace que actualmente se admita el tratamiento con doxiciclina, que también es activa sobre *Treponema pallidum* (v. cap. 67).

8.10. *Infecciones intestinales*

Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos, en las producidas por *Shigella, Salmonella* o *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su admi-

nistración (v. cap. 44). La ampicilina es una alternativa válida, mientras que la amoxicilina no es eficaz en las shigelosis. La actividad del mecilinam o del pivmecilinam sobre salmonelas es mayor que la de la ampicilina o amoxicilina, pudiendo utilizarse incluso en la fiebre tifoidea.

8.11. Infecciones de vías biliares

Los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, enterococos y, a veces, anaerobios *(Clostridium spp.).* Por lo tanto, los antibióticos recomendados por alcanzar concentraciones elevadas en bilis en forma activa son el cefamandol, la cefoxitina, el cefotetán, la cefoperazona y la ceftriaxona, a las que se puede asociar un aminoglucósido. Si la infección es producida por *Pseudomonas* o enterococo, deben administrarse preferentemente penicilinas antipseudomonas, fundamentalmente mezlocilina y piperacilina, y como alternativa los carbapenemes.

8.12. Endocarditis bacteriana

Los gérmenes más frecuentes en la población normal son los estreptococos (60-80 %): *S. viridans, E. faecalis* y, con menor incidencia, otras especies. El segundo lugar lo ocupan los estafilococos (20-30 %): *S. aureus* y, especialmente cuando existen prótesis valvulares, *S. epidermidis.* Excepcionalmente se cultivan bacilos gramnegativos, otras bacterias y hongos. En consecuencia, el tratamiento será:

a) Endocarditis estreptocócica: todas las especies bacterianas responsables de este tipo son normalmente muy sensibles a la penicilina G, que se administra a dosis de 2 millones de U cada 4 horas durante 4 semanas, asociada a un aminoglucósido; éste puede ser la estreptomicina (500 mg IM cada 12 horas) o la gentamicina (5 mg/kg/día), que se administrarán durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

b) Endocarditis por *Enterococcus faecalis:* se recomienda ampicilina y gentamicina.

c) Endocarditis por *S. aureus:* cloxacilina a la dosis de 2 g IV cada 4 horas durante 6 semanas; algunos autores recomiendan asociar gentamicina durante las dos primeras semanas.

En caso de hipersensibilidad o de resistencia bacteriana a la penicilina se debe administrar vancomicina, 500 mg cada 6 horas por vía IV durante 6 semanas.

d) Endocarditis por *S. epidermidis:* son frecuentes las resistencias a la cloxacilina, por lo que se recomienda vancomicina, durante 6 semanas, a la que puede asociarse gentamicina y/o rifampicina si la endocarditis se desarrolla en pacientes con una prótesis valvular. El riesgo de nefrotoxicidad producida por la asociación de gentamicina y vancomicina será menor si se ajusta la dosificación mediante monitorización de los niveles plasmáticos de ambos antibióticos.

e) Profilaxis de la endocarditis bacteriana. En pacientes con riesgo (por lesión valvular previa, portadores de prótesis valvular o con otras patologías cardíacas bien definidas), se debe prevenir la endocarditis bacteriana mediante la administración profiláctica de antibióticos según las siguientes pautas: *α)* en intervenciones odontológicas con riesgo de hemorragia gingival y en las del aparato respiratorio superior: penicilina V, 2 g 1 hora antes de la intervención y 500 mg cada 6 horas durante 24 horas; si los pacientes son alérgicos a la penicilina, eritromicina 1 g por vía oral 1 hora antes de la intervención y 500 mg cada 6 horas durante 24 horas; *β)* intervenciones o manipulaciones instrumentales del tracto gastrointestinal y genitourinario: ampicilina (2 g IM o IV) más gentamicina (1,5 mg/kg IM o IV) 30 min antes de la intervención y 8 horas después, y *γ)* en manipulaciones de escasa importancia puede ser suficiente la amoxicilina, 3 g por vía oral 1 hora antes y 1,5 g a las 6 horas.

8.13. Infecciones dentarias

Los microorganismos más frecuentes son estreptococos (*mutans, salivarius* y *sanguis), lactobacillus* y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina por lo que el antibiótico de elección, tanto en las infecciones secundarias a caries como en el absceso periapical, es la penicilina G o V (250-500 mg/6 horas) y, como alternativas en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/8 horas) o tetraciclina (250 mg/6 horas).

8.14. Profilaxis quirúrgica

Los β-lactámicos son antibióticos también de gran interés en la profilaxis quirúrgica, en cuyo caso la selección del antibiótico debe basarse en los gérmenes que con mayor frecuencia contaminan la zona de la intervención. Este tema fue abordado en el capítulo 63.

8.15. Otras infecciones

La penicilina G es también el antibiótico de elección en las infecciones producidas por los siguientes gérmenes:

a) Corynebacterium diphtheriae: penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas en adultos y 300.000 U cada 6 horas en niños durante 10 días (más la antitoxina diftérica).

b) Clostridium tetani: penicilina G, 2 millones de U cada 6 horas por vía IV, junto con las medidas terapéuticas específicas.

c) Clostridium perfringens: penicilina G, 10-20 millones de U/día por vía IV.

d) Listeria monocytogenes: penicilina G, 15-20 millones de U/día por vía IV durante 2 semanas por lo menos; en caso de endocarditis el tratamiento se prolonga 4 semanas como mínimo. Su sensibilidad es semejante para la ampicilina y, en caso de alergia a los β-lactámicos, se

puede administrar tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.

e) Actinomyces israeli: penicilina G, 12 millones de U/día por vía IV durante 2 semanas, seguida de penicilina V, 1 g/6 horas oral hasta la curación.

f) Finalmente hay que tener en cuenta que, además de las indicaciones concretas señaladas, los β-lactámicos son antibióticos de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles. La decisión de utilizar un derivado u otro se tomará teniendo en cuenta la clínica del paciente y los correspondientes estudios bacteriológicos (cultivo, antibiograma, etc.) siempre que sea posible.

En la actualidad, asociados a otros antibióticos, son sistemáticamente incluidos en los protocolos para el tratamiento empírico de infecciones en *pacientes inmunodeprimidos.*

BIBLIOGRAFÍA

Adu A, Armour CL. Drug utilization review of the third generation cephalosporins. *Drugs* 1995; 50: 423-439.

Balant L, Dayer P, Auckentaler R. Clinical pharmacokinetic of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 101-143.

Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983; 5(supl 2): 380-393.

Barradell LB, Brysson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 471-505.

Bauerfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs* 1985; 29(supl 5): 9-14.

Bauerfeind A, Acar JF, Greenwood D. Beta-lactamases and betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 5).

Bint AJ, Sepeller DCE, Williams RJ, eds. Imipenem, assessing its clinical role. *JAntimicrob Chemother* 1986; 18(supl E).

Brogden RN, Heel RC. Aztreonam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986; 31: 96-130.

Brogard JM, Jahl F, Willemin B, Lamalle AM, Blickle JF, Montail H. Clinical pharmacokinetics of cefotiam. *Clin Pharmacokinet* 1990; 17: 163-174.

Brysson HM, Brogden RN. Piperacillin/Tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994; 47: 506-539.

Bush K, Jaccoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 1211-1233.

Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam-Ampicillin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 33: 577-609.

Campoli-Richards DM, Todd PA. Cefmenoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 188-221.

Childs SJ, Bodey GP. Aztreonam. *Pharmacotherapy* 1986; 6 (4): 138-152.

Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-Cilastatin; A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic activity. *Drugs* 1987; 33: 183-241.

DeSante KA, Zeckel ML. Pharmacokinetic profile of loracarbef. *Am J Med* 1992; 92(supl 6A): 16-19.

Donowitz GR, Mandell GL. Beta-Lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988; 318: 490-500.

Foulds G. Pharmacokinetics af Sulbactam-Ampicillin in humans: a review. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 5): 503-511.

Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 889-917.

Geenwood D, Finch RG. Piperacillin/Tazobactam A new β-lactam/β-lactamase inhibitor combination. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(supl A): 1-124.

Hence UU Berger-Baci B. Staphylococcus aureus penicillin-Binding protein 4 and intrinsic β-lactam resistance. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 2415-2422.

Holm SE. Interaction between beta-lactam and other antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 3): 305-314.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *NEngl JMed* 1991; 324: 601-612.

Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 284-297.

Kobayashi S et al. In vitro effects of beta-Lactams combined with beta-lactamase inhibitors against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 331-335.

Marklan A, Brogden RN. Cefixime: A review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995; 49: 1007-1022.

Mattie H. Clinical pharmacokinetic of Aztreonam. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 148-155.

McNulty CAM, Garden GMF, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of carumonam, a new synthetic monobactam. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 28: 425.

Mediavilla A. Perfil farmacológico de Sultamicilina y Sulbactam-Ampicilina. *Rev Esp Quimioter* 1991; 4(supl 1): 19-24.

Medical Letter. Cefixima 1989; 31: 73-74.

Munor-Ques M. Encefalopatía por beta-lactámicos. *Med Clin* 1984; 82: 507-513.

Neu H. Carbapenems. Special properties contributing to their activity. *Am JMed* 1985; 78(supl 2A): 33-40.

Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 27: 197-231.

Norrby SR. Problems in evaluation of adverse reactions to betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 3): 358-370.

Odenholt I et al. Postantibiotic and bactericidal effect of Imipenem against Pseudomonas aeruginosa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 136.

Pechere JC. Emergence of resistance during beta-lactam therapy of gram-negative infections: bacterial mechanisms and medical responses. *Drugs* 1988; 35(supl 2): 22-28.

Richmond MH. Factors influencing the antibacterial action of beta-lactam antibiotics. *JAntimicrob Chemother* 1979; 4: 1-14.

Rodriguez WJ, Widermann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections 1994. En: Aronoff SC, ed. *Advances in pediatric infectious diseases.* San Luis: Mosby Year Book.

Sabath LD. Reapraissal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 407-411.

Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: A concern. *J Infect Dis* 1983; 147: 585-589.

Smith GM, Boom RJ, Beale AS. Influence of Clavulanic acid on the activity of Amoxicillin against an experimental Streptococcus pneumoniae - Staphylococcus aureus mixed respiratory infection. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 210-214.

Sykes RB, Bonner DP, Swabb EA. Modern beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 29: 321-352.

Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 27: 1-35.

Williams JD ed. The Cephalosporins antibiotics (Seminar in print). *Drugs* 1987; 34(supl 2): 1-258.

Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Brysson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.

Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. *Clin Pharmacokinet* 1990; 17: 223-235.

Véanse también referencias del capítulo 63.

65

Antibióticos aminoglucósidos y glucopéptidos

A. Mediavilla

I. ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

1. Origen y química

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas),* que son con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero que se obtuvo fue la **estreptomicina,** a partir del *Streptomyces griseus.* También de diferentes cepas de *Streptomyces* se obtuvieron la **neomicina,** la **kanamicina,** la **tobramicina** y la **paromomicina,** mientras que la **gentamicina** y la **sisomicina** fueron aisladas de diferentes especies del género *Micromonospora.* La **amikacina** y la **dibekacina** son derivados obtenidos por modificaciones químicas de la molécula de la kanamicina, y la **netilmicina** es un derivado semisintético de la sisomicina.

Químicamente, todos los derivados contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol (fig. 65-1). En la estreptomicina y la dihidroestreptomicina el anillo aminociclitol es la *estreptidina,* mientras que en los restantes componentes del grupo es la *2-desoxiestreptamina* (anillos A de cada fórmula). Al anillo aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos. Aunque la relación estructura-actividad de los aminoglucósidos no se conoce completamente, se sabe que cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino unidos a los diferentes anillos, bien por procedimientos de síntesis química o por la acción de diferentes enzimas bacterianas, se produce la pérdida de actividad antibacteriana, como se verá más adelante (v. 3).

2. Mecanismo de acción

En condiciones de aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida por un mecanismo de acción no conocido todavía completamente, pero en el que con seguridad participa la inhibición de la síntesis de proteínas. Para ejercer su acción, los aminoglucósidos tienen que penetrar en el interior de las bacterias; esto ocurre por un proceso activo puesto que estos antibióticos son compuestos catiónicos, hidrófilos, que pasan con dificultad las membranas por simple difusión pasiva. Para que el acceso del antibiótico se produzca, éste se une a puntos de la membrana celular por simple enlace iónico. A continuación, por procesos dependientes de energía, atraviesa la membrana celular y alcanza el citoplasma bacteriano (fase I) y posteriormente el ribosoma (fase II); estas dos fases de penetración dependientes de energía no se producen en condiciones anaerobias. Algunos cationes divalentes, como el Mg^{2+} y el Ca^{2+}, la hiperosmolaridad y el pH ácido reducen la acción bactericida de los aminoglucósidos por inhibir su paso a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de las bacterias, todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque existen diferencias notables entre la estreptomicina, con estreptidina como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo, cuyo anillo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina.

La estreptomicina interactúa de forma específica con la subunidad 30 S del ribosoma, siendo necesaria la presencia de la proteína 12 (S12) para que se una la estreptomicina, aunque es posible que otras proteínas, concretamente S4, S7 y S14, formen parte o, al menos, se encuentren muy próximas al sitio de unión, participando en cierta medida de él. La unión de la estreptomicina induce cambios de conformación en el ribosoma y produce la inhibición de la síntesis de proteínas en los primeros pasos (fig. 65-2). Para algunos autores, una vez formado el complejo de iniciación, la unión de la estreptomicina al ribosoma provoca su paralización sobre el ARNm evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por «monosomas-estreptomicina». Además, la estreptomicina causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos.

Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas y causan la lectura errónea del código genético y la inhibición de la síntesis de proteínas, los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomicina, no compitiendo por tanto con ella. Al parecer, se unen a ambas subunidades ribosómicas 30 S y 50 S.

Ni en el caso de la estreptomicina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la síntesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibióticos, que también inhiben la síntesis de proteínas, sólo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales, se sugieren las alteraciones en la membrana citoplásmica con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía.

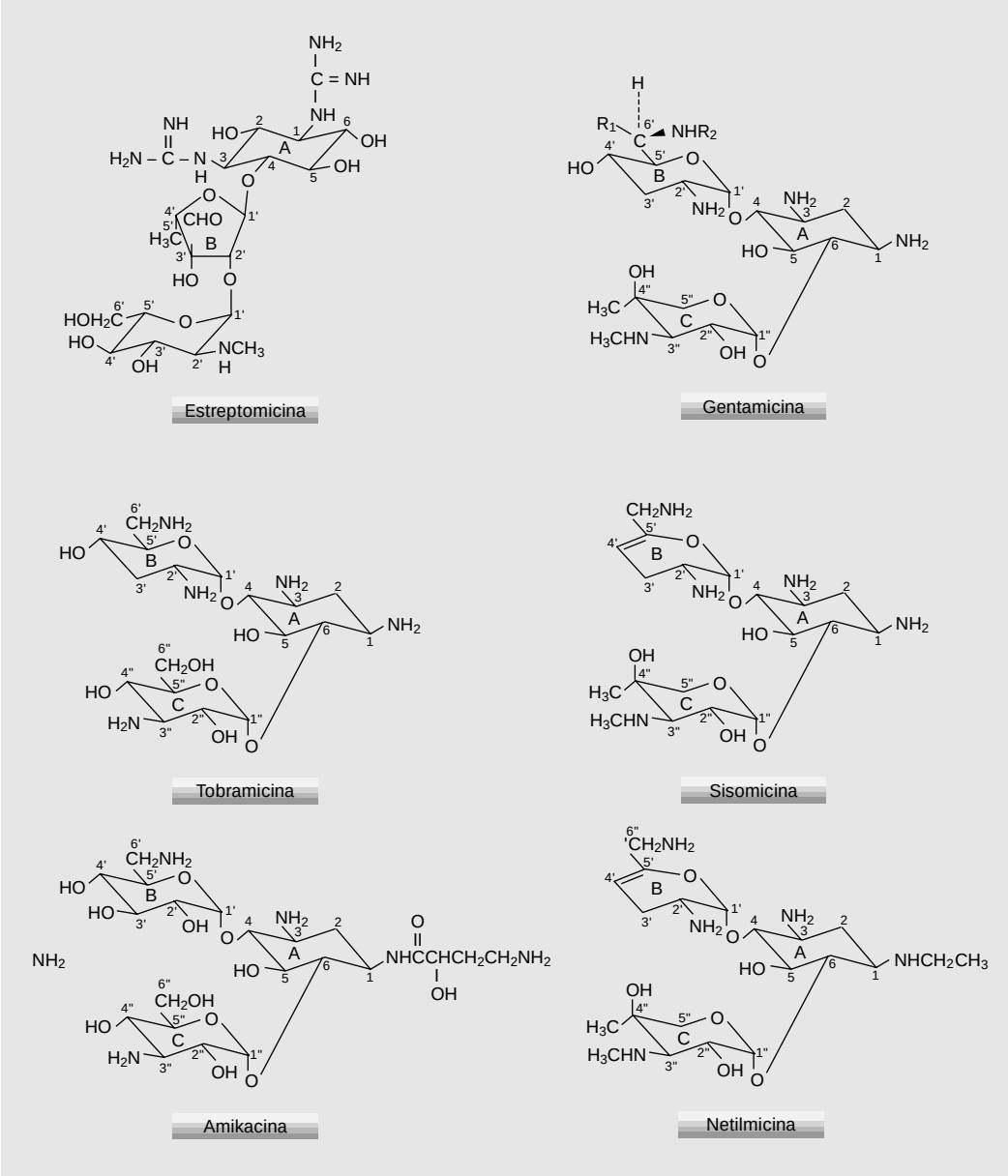


Fig. 65-1. Estructura de antibióticos aminoglucosídicos. Los preparados comerciales de gentamicina son una mezcla de gentamicina C_1 ($R_1 = R_2 = CH_3$), C_2 ($R_1 = CH_3$; $R_2 = H$) y C_{1A} ($R_1 = R_2 = H$).

3. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos puede producirse por varios mecanismos:

a) Alteraciones en los puntos de unión en el ribosoma bacteriano. Este mecanismo es importante para la estreptomicina y bien conocido, pero no se ha demostrado todavía para los demás aminoglucósidos. En el caso de la estreptomicina se sabe que, por una mutación en la proteína S12 (sitio Str A), se origina una proteína aberrante sin capacidad de unión con el antibiótico; esto confiere un alto grado de resistencia para el antibiótico.

b) Reducción en el acceso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano. Se debe a la alteración de los sistemas de transporte. Aunque este tipo de resistencia es, en principio, menos importante que la inactivación enzimática del antibiótico, parece que va en aumento y se ha observado con mayor frecuencia en cepas hospitalarias de *Pseudomonas aeruginosa.* Puede identificarse fácilmente puesto que origina una resistencia cruzada para todos los aminoglucósidos, aunque el nivel de resistencia puede ser bajo. En las mutantes bacterianas resistentes por este mecanismo, son defectuosas las vías de fosforilización del ADP acopladas al transporte de electrones, que es necesario para establecer el gradiente de protones

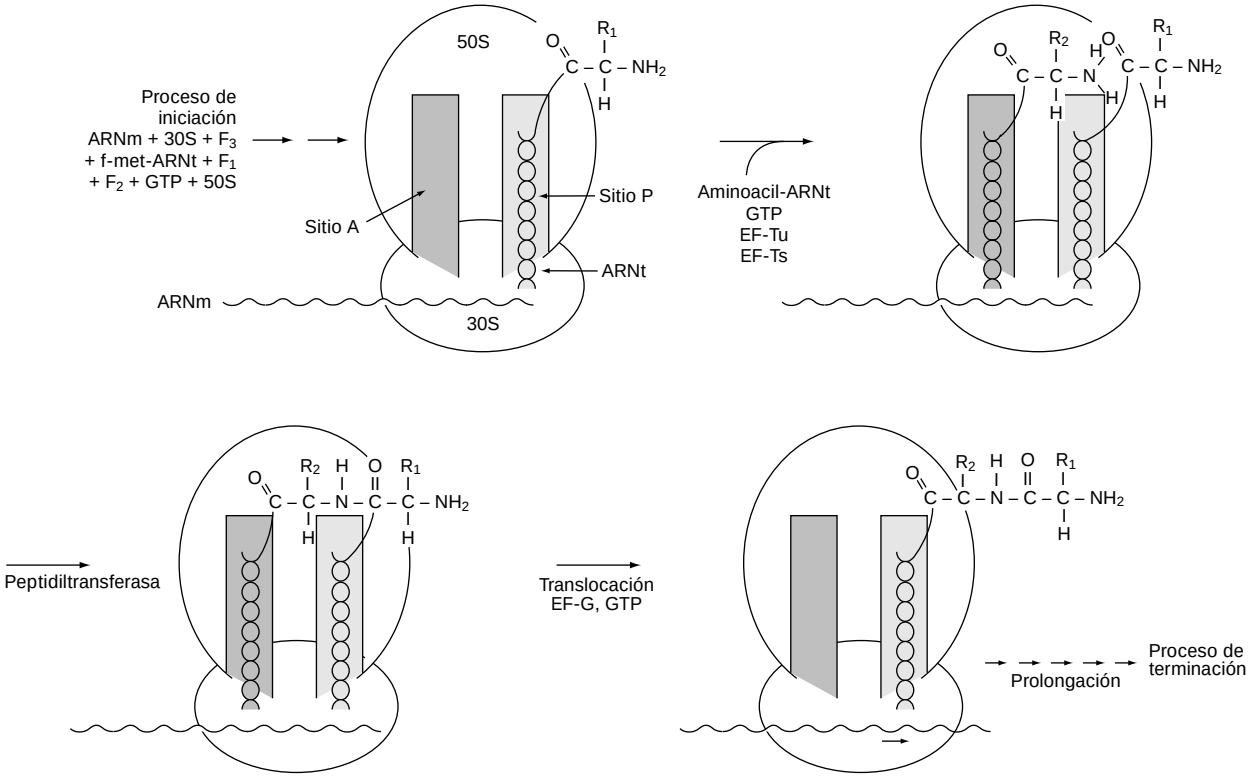


Fig. 65-2. Esquema de la síntesis proteica en bacterias. F_1, F_2 y F_3 son factores de iniciación; EF-Tu, EF-Ts y EF-G son factores de prolongación. (De Pratt y Fekety, con autorización.)

requerido para el transporte de aminoglucósidos al interior de la célula. La resistencia de las bacterias anaerobias a estos antibióticos se debe a su incapacidad para establecer este gradiente.

c) El mecanismo más importante, al menos desde un punto de vista clínico, es la síntesis de enzimas bacterianas que, al modificar la estructura química de los diferentes aminoglucósidos, reducen su actividad antibacteriana. La modificación enzimática puede tener al menos dos consecuencias: bloqueo en el paso del antibiótico a través de la membrana y formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar las funciones de los ribosomas. La incapacidad de atravesar la membrana bacteriana por parte de la nueva molécula modificada es la consecuencia más importante, mientras que la formación de aminoglucósido inactivo es responsable sólo del 1 % de resistencias. Existen varios tipos de enzimas inactivadoras sintetizadas por diferentes especies bacterianas (tabla 65-1): acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas y fosfotransferasas que catalizan la modificación de los aminoglucósidos por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo de su molécula, respectivamente.

La información genética necesaria para la síntesis de estas enzimas, contenida en plásmidos, es transmitida por conjugación en las bacterias gramnegativas, siendo posible entre elementos de una misma especie o de especies bacterianas distintas. Es importante tener en cuenta que cada antibiótico puede ser afectado por varias enzimas y que, a su vez, una enzima puede modificar a más de un antibiótico, lo que está relacionado con la posibilidad de que se forme resistencia cruzada entre antibióticos sensibles a una misma enzima. Como se aprecia en la tabla 65-1 el antibiótico menos sensible a la acción enzimática es la amikacina, lo que muy probablemente esté relacionado con el hecho de que en la mayoría de los hospitales se utiliza como antibiótico de reserva.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a concentraciones bajas de aminoglucósidos (4-250 µg/ml); esto es debido a las características anaerobias de su metabolismo que dificultan el transporte activo del antibiótico y, en consecuencia, su acceso a los sitios de acción que también se ve interferido por la composición de la pared bacteriana del enterococo. Se han aislado cepas de enterococo con una CMI para los aminoglucósidos de 2.000 µg/ml o más (cepas con alto nivel de resistencia). Este tipo de resistencia es debido a la acción de enzimas modificadoras y, con excepción del *Enterococcus faecium,* los genes responsables se localizan en plásmidos.

Recientemente se ha descrito un tipo especial de resistencia a los aminoglucósidos en *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, a la que se denomina *resistencia adaptativa.* Consiste en la ausencia de respuesta al antibiótico tras la exposición a él; falta de res-

Tabla 65-1. Clases de enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Enzima	Sustrato	Fuente
Fosfotransferasas (FT)		
FT (3‘)	KM, NM, PM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus, Enterococcus faecalis*
FT (2“)	GM, KM, TM, NTL (±)	*Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (3“)	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (6)	EM	*Pseudomonas*
Adenililtransferasas (ADT)		
ADT (3“)	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT(6)	EM	*Staphylococci*
ADT (2“)	GM, KM, TM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT (4’)	KM, NM, PM, TM, AK	*Staphylococci*
Acetiltransferasas (ACT)		
ACT (3)	GM, TM, KM, NM, PM, NTL	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ACT (6’)	KM, NM, GM, TM, NTL, AK	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
ACT (2’)	GM, TM, NTL, NM, PM	*Providencia stuartii, Proteus rettgeri*

Los números entre paréntesis hacen referencia a la posición de los grupos afectados en los anillos, de acuerdo con la estructura expuesta en la figura 65-1. AK: amikacina; EM: estreptomicina; GM: gentamicina; KM: kanamicina; NM: neomicina; NTL: netilmicina; PM: paromomicina; TM: tobramicina.

puesta que se mantiene durante 2-3 horas y desaparece a las 4-6 horas aproximadamente, el tiempo necesario para que se produzcan dos divisiones bacterianas. No se conoce con exactitud el mecanismo de esta resistencia, pero se sabe que no se producen cambios en las membranas externa o interna de la bacteria.

4. Actividad antibacteriana

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad debidas fundamentalmente al grado de susceptibilidad de cada antibiótico a los diferentes mecanismos de resistencia. Las CMI para los diferentes aminoglucósidos se indican en la tabla 65-2. Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios; de ellos merece la pena destacar la *P. aeruginosa* puesto que, aunque en la actualidad existen otros antibióticos de actividad similar (p. ej., penicilinas antipseudomonas y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en el tratamiento de infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria con frecuencia la asociación con alguno de los β-lactámicos anteriormente citados. Aunque su espectro incluye *Haemophilus influenzae, Salmonella* y *Shigella,* los aminoglucósidos no se utilizan por existir antibióticos más activos y de menor toxicidad. Las bacterias grampositivas, con excepción del *Staphylococcus aureus,* meticilín-sensible, son poco sensibles a los aminoglucósidos. En el caso del enterococo, cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámicos y vancomicina, fundamentalmente) produce un efecto sinérgico al aumentar la concentración intracelular de aminoglucósido de forma muy notable. Un mecanismo similar podría explicar la acción sinérgica de la asociación β-lactámicos + aminoglucósidos sobre otras especies bacterianas, incluidos muchos bacilos gramnegativos, aunque hasta ese momento sólo se ha estudiado en *Escherichia coli.*

La actividad de kanamicina es inferior a la de gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina, por lo que normalmente no se utiliza en infecciones sistémicas. La sisomicina y la dibekacina poseen una actividad y un espectro semejantes a los restantes aminoglucósidos. La elección de aminoglucósido debe decidirse teniendo en cuenta el índice de resistencias a nivel local, valorando los datos bacteriológicos y farmacológicos de forma individual.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis,* por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos gramnegativos sensibles a los restantes aminoglucósidos y más resistentes en muchas ocasiones a la estreptomicina, resistencia causada por el amplio uso de este antibiótico tras su introducción en clínica en la década de los cuarenta. Sin embargo, actualmente parece que se haya producido un aumento en la susceptibilidad bacteriana a la estreptomicina en algunos países. La amikacina es la más activa sobre *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas.

La *Entamoeba histolytica* es sensible a la paromomicina que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata, Taenia solium, Diphylidium caninum, Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepsis nana (*v. cap. 74).

Tabla 65-2. Actividad antibacteriana de aminoglucósidos

	CMI (μg/ml)			
	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Netilmicina
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS				
Staphylococcus aureus	0,03-0,12	0,12-0,25	0,4-3,1	0,05-0,8
Streptococcus pyogenes	16		12,5	
Streptococcus pneumoniae	16,0-32,0		12,5	
Enterococcus faecalis	2,0-4,0	2,0-8,0		3,1-25
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS				
Escherichia coli	0,25-1,0	0,25-1,0	1,6-3,1	0,2-6,3
Klebsiella aerogenes	1,0-2,0			
Klebsiella spp	0,06-1,0	0,25-1,0	1,6-3,1	0,2-6,3
Proteus mirabilis	0,25-2,0	1,0-4,0	3,1	0,2-25
Proteus vulgaris	1,0-4,0		1,6	0,2-12,5
Proteus morganii	1,0-4,0		3,1	
Proteus rettgeri	1,0-8,0		1,6	
Salmonella spp	0,25-1,0			0,2-1,6
Shigella spp	1,0-2,0			0,2-1,6
Pseudomonas aeruginosa	0,25-2,0	1,0-4,0	1,6-12,5	0,2-12,5
Serratia marcescens	0,25-0,5	1,0-4,0	0,8-3,1	0,4-50
Providencia stuartii			0,8-3,1	0,4-25
Enterobacter			0,8-3,1	0,2-63
MICOBACTERIAS				
Mycobacterium tuberculosis			0,6	

5. Características farmacocinéticas

Por ser sustancias intensamente básicas (pK_a 7,5-8), al pH del estómago y del intestino delgado están muy ionizadas, por lo que su absorción es casi nula; sólo en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables por los procedimientos analíticos habituales, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Tras la administración IM se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía IV, pero el pico máximo se produce a los 60 min de la administración IM y a los 30 de la IV.

La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es muy escasa (35 % para la estreptomicina y 10 % aproximadamente para el resto). Se distribuyen en el líquido extracelular, siendo su volumen de distribución, según un modelo bicompartimental, de 0,2 y 0,3 l/kg, aunque pueden existir variaciones importantes, como se verá más adelante.

La concentración intracelular alcanzada por los aminoglucósidos en los diferentes tejidos es baja respecto a la concentración plasmática, excepto en las células del túbulo renal, donde se acumulan hasta alcanzar concentraciones muy superiores a las plasmáticas o las del líquido intersticial. En el LCR, la concentración, aproximadamente el 10-20 % de la plasmática, es insuficiente para el tratamiento de infecciones del SNC, incluso si existe inflamación en el adulto. Por ejemplo, tras la administración IV de tobramicina o gentamicina, la concentración en el LCR lumbar, ventricular o cisternal es menor de 1 μg/ml. Esta concentración es con frecuencia menor que la CMI para la mayor parte de las bacterias gramnegativas que más a menudo se encuentran en las meningitis. Sin embargo, en los recién nacidos, en los que el porcentaje de meningitis por gramnegativos es mayor, las concentraciones en LCR, incluso tras administración IM, son en general suficientes. Con la administración intraventricular (v. 7.2) se mantienen niveles terapéuticos durante 12-24 horas. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en la perilinfa, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva. Los efectos adversos pueden producirse también en el feto, puesto que estos antibióticos pasan la placenta.

Los aminoglucósidos no son metabolizados, siendo excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, reabsorbidos en el túbulo renal. Su semivida en personas con función renal normal es de 2-3 horas y en anuria se puede prolongar hasta 50-100 o incluso más horas (tabla 65-3), existiendo una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el de aminoglucósidos. Debido al riesgo de toxicidad dosis-dependiente, grave con estos antibióticos, es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la *insuficiencia renal.* Se han establecido numerosas relaciones matemáticas, la mayoría de tipo lineal, entre algunos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2\beta}$,

Tabla 65-3. Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos

Antibiótico	$t_{máx}$ (h)	Semivida (h)	Activo en orina (%)
Estreptomicina	0,5-1	2,5	50-70
Gentamicina	0,5-1	2-3	80-90
Tobramicina	0,5-1	2-3	80-95
Netilmicina	0,5-1	2-2,5	70-75
Amikacina	0,5-1	2-2,5	80-95
Sisomicina	0,5-1	2-2,5	75-85
Dibekacina	0,5-1	1,7-2,5	70-100

K_e) y los indicadores de función renal (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina); así se han elaborado diferentes nomogramas o ecuaciones para realizar un correcto ajuste de dosis en función de los distintos grados de insuficiencia renal. Como norma general se recomienda que, tras una dosis inicial habitualmente de 1,5-2 mg/kg para gentamicina, sisomicina, netilmicina y tobramicina, y de 7,5 mg/kg para amikacina, se continúe con la misma dosis aumentando el intervalo entre dosis o bien se reduzca la dosis manteniendo el mismo intervalo de administración. En la práctica, la mayor parte de las veces hay que hacer una modificación tanto de las dosis como del intervalo de administración. El uso de nomogramas para el ajuste de dosis puede originar errores considerables puesto que no pueden precisarse con gran exactitud las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos alcanzadas. El método más aconsejable para realizar un correcto ajuste de dosis es la determinación de las concentraciones plasmáticas (v. más adelante). Las concentraciones de gentamicina, tobramicina y netilmicina en el máximo (30 min de la dosis IV y 60 min de la IM) deben alcanzar de 5 a 10 μg/ml y en el mínimo (al finalizar el intervalo entre dos dosis) deben situarse por debajo de 2 μg/ml. Para la amikacina, las concentraciones deben llegar a 20-30 μg/ml en el máximo y bajar a 4-8 μg/ml en el mínimo. Estos intervalos terapéuticos sólo son válidos para la administración convencional con varias dosis al día (v. administración en dosis única diaria en el apartado 7 de este capítulo). Numerosos investigadores están de acuerdo en que existe una relación estrecha entre concentraciones elevadas en el mínimo y toxicidad. Es posible que los niveles mínimos elevados expresen mejor que los niveles máximos elevados una mayor área bajo la curva, que al parecer es el mayor factor de riesgo de toxicidad.

Existen varios factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos:

a) El aumento del volumen de distribución en los recién nacidos, en los que el agua es el 60 % del peso corporal, mientras que en los adultos es el 25 %. En los primeros días de la vida, la semivida de los aminoglucósidos está aumentada (5-6 horas frente a 2 horas en los adultos jóvenes).

b) Para alcanzar concentraciones plasmáticas similares, los niños menores de 5 años requieren dosis dobles a las de los niños mayores de 10 años o los adultos; estas diferencias respecto a la edad pueden subsanarse si las dosis se calculan en relación con la superficie corporal más que en relación con el peso.

c) En las personas obesas, en los que el volumen de distribución es menor, la dosis debe calcularse en relación con su peso corporal ideal.

d) En pacientes con edemas o ascitis, las concentraciones plasmáticas serán más bajas al estar aumentado el volumen de distribución; por el contrario, en personas deshidratadas se producirán concentraciones elevadas de aminoglucósidos.

e) La fiebre puede acortar la semivida, probablemente porque al aumentar el flujo sanguíneo renal aumenta la velocidad de filtrado glomerular; esto mismo ocurre en los quemados.

f) Los pacientes con fibrosis quística al parecer toleran mejor dosis altas de aminoglucósidos.

De acuerdo con todos estos hechos, resulta muy conveniente *monitorizar* los niveles plasmáticos en las siguientes circunstancias:

a) Para asegurar la obtención de concentraciones bactericidas en infecciones graves por gramnegativos, en pacientes con función renal normal; una vez dosificado correctamente el antibiótico, sólo deberán realizarse más determinaciones si el tratamiento es muy prolongado o si aparece tendencia a aumentar la creatinina plasmática. No es necesaria la monitorización en el caso de infecciones urinarias no complicadas, puesto que la concentración urinaria es mucho mayor que la plasmática.

b) En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada debe realizarse un primer control para dosificar correctamente y repetirlo cada 5-7 días.

c) En el fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) la monitorización debe ser más continuada para evitar niveles tóxicos, sin dejar por ello de alcanzar una concentración terapéutica.

d) En prematuros y recién nacidos a término.

Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis y diálisis peritoneal, siendo su semivida durante la hemodiálisis de 5-10 horas. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco es eliminado durante la diálisis, se debe administrar el 50 % de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente.

6. Reacciones adversas e interacciones

Son antibióticos de toxicidad elevada, lo que constituye una limitación importante para su utilización. Las reacciones adversas más importantes son la ototoxicidad, la toxicidad renal y el bloqueo neuromuscular.

a) Toxicidad acústica. Es clínicamente detectable en el 0,5-5 % de los pacientes. Como antes se ha indicado, los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa, donde la semivida se prolonga hasta 10-12 horas, tiempo muy superior a las 2-3 horas de la semivida plasmática. La toxicidad se manifiesta fundamentalmente por pérdida de la función auditiva, que a veces es precedida de *tinnitus* y otros signos, como sensación de ocupación del conducto auditivo. La afectación es habitualmente bilateral, su gravedad es dosis-dependiente y mayor en tratamientos prolongados. Aunque no puede relacionarse totalmente la concentración plasmática de aminoglucósidos con la toxicidad acústica, parece claro que si se mantiene por debajo de 10 μg/ml para la gentamicina, la tobramicina y la netilmicina, y de 40 μg/ml para la amikacina, es menor el riesgo de ototoxicidad. Aun-

que se ha pretendido diferenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos, no está perfectamente demostrado qué compuestos producen más sordera y cuáles más alteraciones de la rama vestibular. Sin embargo, parece que la estreptomicina afecta sobre todo la rama vestibular, mientras que la neomicina, la kanamicina y la amikacina producen más sordera, la gentamicina y la tobramicina pueden afectar cualquiera de las ramas, y algunos estudios sugieren una menor toxicidad para la netilmicina. El riesgo de ototoxicidad es mayor en tratamientos prolongados, así como si existe bacteriemia, fiebre o lesión renal o cuando se asocian fármacos ototóxicos (p. ej., ácido etacrínico).

Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que parece que está en relación con la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas.

El primer efecto tóxico en el oído ocurre en las células del órgano de Corti y no en el VIII par craneal, que se altera más tarde. El mecanismo por el que se produce no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que puede haber relación entre la ototoxicidad y la unión de los aminoglucósidos al fosfatidilinositol, en los mismos puntos de unión para el calcio; esta unión se comprende con facilidad si se tiene en cuenta que los sitios de unión, tanto para el calcio como para los aminoglucósidos, sustancias catiónicas, son los grupos fosfato de los fosfolípidos cargados negativamente. Al ser el complejo aminoglucósido-fosfoinositol un sustrato pobre para las enzimas defosforilantes, su papel en la fisiología de la membrana se altera. Además, es posible que una alteración prolongada en la permeabilidad de la membrana conduzca a alteraciones bioquímicas secundarias en la célula y a su destrucción en el órgano de Corti.

b) Efecto nefrotóxico. Aparece en el 5-20 % de los pacientes tratados. Este dato es difícil de precisar, puesto que en general los pacientes que presentan nefrotoxicidad tienen algún factor de riesgo añadido (sepsis o edad avanzada) o se están tratando simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Aunque la lesión más importante se produce en las células del túbulo proximal, se han demostrado también alteraciones en el glomérulo, consistentes en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal. Con el microscopio electrónico se han podido demostrar alteraciones morfológicas concomitantes que consisten en una reducción en el número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. En los túbulos se observa necrosis celular que no llega a afectar la membrana basal. El antibiótico se une inicialmente al fosfatidilinositol de la membrana celular (por un mecanismo idéntico al explicado en el apartado de ototoxicidad). Posteriormente, en el interior de la célula, al que llega por pinocitosis, proceso que requiere energía y que es regulado por la concentración de calcio intracelular, se concentra en los lisosomas, donde origina la formación de unas estructuras denominadas cuerpos mieloides o citosegregasomas. A nivel bioquímico, los aminoglucósidos inhiben las fosfolipasas A_1, A_2 y C_l, y reducen la actividad de la esfingomielinasa. Una vez superada la capacidad acumulativa de los lisosomas, éstos se rompen y el aminoglucósido es liberado en el citoplasma de la célula, donde interactúa con diferentes estructuras, produciendo finalmente la muerte celular. Estos cambios se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrólitos y células.

La toxicidad renal de los aminoglucósidos es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Por ello es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática o el aclaramiento, para realizar un ajuste de dosis en caso necesario. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en personas de edad avanzada, en mujeres, en pacientes con insuficiencia renal previa, estados de depleción de agua y sodio o acidosis metabólica; este último no es un hecho constante y puede estar más en relación con una mala situación clínica generalizada del paciente. Además, el riesgo aumenta también en estados de hipotensión previa, enfermedad hepática o si se asocian otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, ciclosporina, etc.).

En cuanto a la relación nefrotoxicidad-dosificación o nefrotoxicidad-concentración plasmática, en este momento parece claro que tanto la dosis como la duración del tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad. Además, se ha observado que la administración en infusión continua origina mayor nefrotoxicidad que la administración intermitente y ésta más que la infusión de la dosis diaria total en una sola vez; no obstante, esto último es todavía discutible, no sólo desde el punto de vista farmacocinético, sino también desde un punto de vista bacteriológico .

En cuanto a la relación toxicidad-concentración plasmática, está claro que mantener los niveles plasmáticos en el intervalo terapéutico, en particular el mínimo, reduce notablemente la nefrotoxicidad, aunque existe una gran variabilidad individual tanto en el nivel alcanzado para una misma dosis, como en la aparición de toxicidad.

c) Bloqueo neuromuscular. Ocurre sólo cuando se alcanzan concentraciones muy altas de aminoglucósidos en la placa motriz. Estas concentraciones se producen si el antibiótico se administra en inyección rápida IV o si la absorción es muy rápida, como ocurre cuando se administran concentraciones elevadas de aminoglucósidos en líquido pleural o peritoneal. Por ello se recomienda realizar la administración IV en forma de infusión de 20-30 min y, en caso de utilizar los espacios pleural o peritoneal, emplear concentraciones más bajas.

El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico parece que los aminoglucósidos compiten con el Ca^{2+} por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Sin embargo, es potenciado por los fármacos bloqueantes de placa motriz, por el magnesio y por la toxina botulínica, así como en pacientes con miastenia grave.

d) Otros efectos secundarios. Comprenden las reacciones de hipersensibilidad que aparecen en ocasiones en sus distintas formas; alguna vez producen reacciones anafilácticas graves. Por vía oral pueden provocar algunas molestias gastrointestinales; en administración oral crónica pueden llegar a causar un síndrome de malabsorción.

Las discrasias sanguíneas son muy raras. Aunque no se tiene seguridad absoluta sobre su posible acción teratógena, se piensa que podrían provocar en el feto una lesión ototóxica o nefrotóxica, por lo que su uso en embarazadas queda restringido a infecciones graves que no responden a otros antibióticos o a casos de hipersensibilidad a otros antibióticos.

Interacciones. Como ya se ha indicado, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos resulta aumentada si se asocian a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos: metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina y cefaloridina. El riesgo de ototoxicidad aumenta con la asociación a ácido etacrínico, siendo más dudoso el peligro con otros diuréticos del asa.

La acción en placa motriz puede ser potenciada por los bloqueantes musculares de diversa naturaleza.

Los aminoglucósidos interactúan con varias penicilinas (incluidas las antipseudomonas) mediante formación de enlace covalente. Para ello se requiere una alta concentración de penicilina y representa la pérdida de actividad de los aminoglucósidos. Esto sucede *in vitro* si se mezclan las soluciones en el mismo frasco de infusión, pero puede ocurrir también *in vivo si* el paciente padece insuficiencia renal.

La neomicina y la kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar de este modo la actividad de los anticoagulantes orales. La neomicina puede perturbar también la absorción de digoxina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Métodos de administración y dosis

a) Vía parenteral. Debido a las dificultades de absorción por vía oral, los aminoglucósidos se administran casi siempre por vía parenteral (IV o IM). Puesto que con frecuencia se han de emplear en infecciones graves y complicadas, la dosificación tiende a ser alta y como el índice terapéutico es muy estrecho, presenta el riesgo de alcanzar concentraciones que son nefrotóxicas u ototóxicas. Puesto que existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es preciso valorar dicha función y establecer de acuerdo con ella la pauta de administración para las dosis y los intervalos. Si a ello se suma la pobre correlación existente entre dosis administrada y nivel alcanzado, se comprende la necesidad de controlar individualmente dichos niveles mediante la monitorización adaptada a cada circunstancia. En la tabla 65-4 se especifican las dosis diarias habituales, los intervalos de administración y las modificaciones en función del aclaramiento de creatinina, en el esquema tradicional de *varias dosis al día.*

La toxicidad aumenta cuando las concentraciones máximas de la gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina superan los 12, 12, 35 y 16 μg/ml, respectivamente, y los niveles mínimos superan los 2, 2, 10 y 4 μg/ml. Pero, como ya se ha indicado, predomina la idea de que la toxicidad guarda más relación con el mantenimiento de unos niveles mínimos elevados que con los picos máximos alcanzados, si éstos son de corta duración. Además, las infecciones graves (que son las que con mayor frecuencia requieren aminoglucósidos) exigen que se obtengan niveles máximos con rapidez. Para evitar el posible efecto bloqueante de la placa motriz que puede producirse si se administra el antibiótico rápidamente por vía IV, se recomienda diluir la dosis correspondiente en 50-100 ml de suero salino o glucosado y administrarla en infusión de 30 min.

Durante los últimos años se están realizando estudios para analizar la eficacia clínica y la toxicidad de los aminoglucósidos administrados *en dosis única diaria* en los que se compara este «nuevo» método con la dosificación convencional de 2-3 dosis/día. El objetivo de la administración en dosis única es lograr mayor eficacia con menor toxicidad y se basa en las siguientes características de este grupo de antibióticos: *a)* una actividad bactericida concentración-dependiente; *b)* tener un largo efecto postantibiótico, y *c)* generar resistencia adaptativa en bacterias gramnegativas.

De los ya numerosos ensayos clínicos realizados para comparar ambas pautas de administración, se puede concluir que la dosis única al día al parecer produce menos efectos adversos, pero aunque algunos afirman que no hay diferencias en cuanto a eficacia entre ambas pautas, otros consideran que la dosis única al día debe evitarse en infecciones graves, lo cual da una idea de la inseguri-

Tabla 65-4. Dosificación de los principales aminoglucósidos

	Dosis total diaria (mg/kg)		Intervalo entre dosis (h)	Niveles plasmáticos esperados (μg/ml)		Modificación en la insuficiencia renal			
							Aclaramiento de creatinina (ml/min)		
	Adultos	Niños		Máximo	Mínimo	Dosis (mg/kg)	50-80	10-50	< 10
Estreptomicina	1-2 g	20-30	12	—	—	0,5-1 g	24 h	24-72 h	72-96 h
Gentamicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	1,5	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Tobramicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	1,5	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Netilmicina	4-6,5	7,5	8-12	4-8	1-2	1,3-2,2	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Amikacina	15	15	8-12	20-25	4-8	5-7,5	12 h	24-36 h	36-48 h

dad que todavía existe. De la misma manera, merece la pena tener en cuenta que la mayor parte de los trabajos no se han realizado en grupos de pacientes homogéneos, ni con respecto a su enfermedad ni por su edad.

Los aminoglúcosidos, a diferencia de los β-lactámicos, presentan una actividad bactericida concentración-dependiente, lo que significa que la mayor actividad se logra cuando se obtienen las concentraciones más altas en el lugar de la infección. Se ha comprobado en pacientes que requieren laparotomía que la administración de dosis altas (11 mg/kg, dos veces al día) reduce la incidencia de infecciones si se compara con dosis más bajas (7,5 mg/kg, dos veces al día). Asimismo, el largo efecto postantibiótico (PAE) que producen estos antibióticos apoyaría su administración a mayores intervalos. Para los aminoglucósidos, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado un PAE de 1 a 8 horas para varias especies de bacilos gramnegativos, después de su exposición a concentraciones de 2 a 10 veces la CMI. Cuando se alcanzan concentraciones mayores, tras la administración de dosis más altas, el PAE se prolonga todavía más. El último factor determinante para su administración a intervalos mayores está relacionado con su capacidad de provocar resistencia adaptativa en los bacilos gramnegativos. Varios estudios *in vitro* han demostrado que, después de la administración inicial de un aminoglúcosido, el efecto bactericida de las dosis siguientes está significativamente reducido o incluso ausente. Este tipo de resistencia adaptativa es producida por todos los aminoglucósidos y sobre todo en los bacilos gramnegativos probados hasta la actualidad. Estudios con antibióticos marcados radiactivamente han demostrado que este fenómeno es debido a la pérdida de capacidad para penetrar en la bacteria por su normal procedimiento dependiente de energía y que esta situación es reversible cuando la bacteria deja de estar expuesta al antibiótico durante un período de tiempo suficiente (4-6 horas aproximadamente). Si los aminoglucósidos se administran en infusión continua y, por lo tanto, se mantiene una concentración constante, la resistencia adaptativa persiste e incluso aumenta. En cambio, si el intervalo entre dos dosis se alarga, como ocurre con la administración cada 12 o 24 horas, hay tiempo suficiente para que la resistencia desaparezca.

Por lo tanto, en la dosificación de aminoglucósidos, aun teniendo en cuenta que el efecto antibacteriano persiste durante un tiempo (2-3 horas) después que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección es indetectable (efecto postantibiótico), es necesario considerar: el sitio de la infección, la sensibilidad bacteriana, el peso del paciente y su función renal, individualizando la dosis y el intervalo a cada situación concreta y monitorizando la concentración plasmática, siempre que sea posible, de acuerdo con el criterio expuesto anteriormente.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en determinados pacientes con procesos patológicos malignos, hematológicos o de otros tipos, con frecuencia se requieren dosis de aminoglucósidos superiores a las normales. Un criterio que se podría aceptar, de acuerdo con las variaciones en la función renal según la edad, es el siguiente: *a)* en recién nacidos a término, durante la primera semana de vida, intervalo de administración: 24 horas; *b)* niños y adultos < de 40 años: 8 horas; *c)* adultos entre 40 y 65 años: 12 horas, y *d)* mayores de 65 años, 12-24 horas. En los prematuros deben ajustarse las dosis de forma individualizada por la enorme variabilidad en la función renal existente, teniendo en cuenta que, a menor edad gestacional, menor filtración glomerular y, en consecuencia, semivida de eliminación de aminoglucósidos más prolongada.

b) Vía oral. Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal (v. tabla 63-4); en estos casos es frecuente la asociación de kanamicina y eritromicina, a la dosis de 1 g de cada una, administrada a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche el día anterior al de la intervención. La vía oral se emplea también en enfermos inmunodeprimidos y en el tratamiento del coma hepático, con neomicina a la dosis de 1 g cada 6 horas, para reducir el número de bacterias que producen amonio en el intestino y evitar así la encefalopatía. Es importante recordar que en esta situación puede estar aumentada la absorción intestinal del antibiótico, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. La neomicina por vía oral provoca la precipitación del colesterol en las micelas digestivas, evitando así su absorción; por este motivo se emplea en las hiperlipoproteinemias de tipo IIa, cuando han fracasado otras medidas terapéuticas. La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en la amebiasis intestinal (v. cap. 73), y a la niclosamida en determinadas helmintiasis (v. cap. 74).

c) Vía tópica. Se utiliza en infecciones del oído y conjuntiva, siendo preferible utilizar la neomicina que, por ser más tóxica, no puede emplearse por vía sistémica. En las otitis por *Pseudomonas,* estafilococos y enterobacterias es al menos discutible la administración tópica de aminoglucósidos por la posibilidad de favorecer resistencias, por lo que muchos especialistas consideran preferible su administración por vía sistémica, exceptuando la neomicina. No se deben administrar en forma tópica sobre la piel en casos de quemaduras, etc., por el riesgo de provocar resistencias (v. cap. 72).

7.2. Indicaciones

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa.* Es una excepción la estreptomicina, cuya utilidad clínica se limita al tratamiento de la tuberculosis (v. cap. 69), de las infecciones estreptocócicas en asociación a penicilina (v. cap. 64) y de la brucelosis en asociación a tetraciclinas (v. cap. 67). En el tratamiento de las meningitis por gramnegativos continúan siendo muy útiles, aunque en este momento existen β-lactámicos que podrían sustituirlos en algunos casos; sin embargo, es importante tener en cuenta que con frecuencia hay que recurrir a la administración intratecal o intraventricular (tabla 65-5).

No se pueden dar normas generales para la utilización preferente de un antibiótico de este grupo sobre otro, al menos en lo que se refiere a gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. La elección debe basarse en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana *a nivel local,* aunque como norma general puede aceptarse que la amikacina es el aminoglucósido más eficaz al ser susceptible a menor número de enzimas bacterianas. Por lo tanto, podría establecerse un primer escalón en el que es-

Tabla 65-5. Administración intraventricular de aminoglucósidos

	Dosis[a] (mg)	Intervalo (h)
Gentamicina	0,03	24
Tobramicina	0,03	24
Amikacina	0,1	24

[a] La dosis indicada debe administrarse por cada ml de LCR estimado (lactantes, 40 ml; niños, 60-100 ml; adultos, 110-160 ml).

tarían situadas gentamicina, tobramicina y netilmicina (y probablemente sisomicina y dibekacina), y un segundo escalón para infecciones por gérmenes sensibles, pero resistentes a los restantes aminoglucósidos, o en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos fundamentalmente), donde estaría situada la amikacina. En cualquier caso, hay que tener presente que el estudio bacteriológico individual debe ser, siempre que sea posible, el que marque la pauta en la utilización de estos antibióticos.

Asimismo, hay que señalar que, aunque los aminoglucósidos son activos *in vitro* sobre un amplio número de bacilos gramnegativos y algunas bacterias grampositivas (tabla 65-2), puede producirse una falta de respuesta al tratamiento en infecciones graves (septicemia, neumonía, meningitis, etc.) si se administran solos. Existen múltiples razones que explican esto: *a)* con frecuencia se administran en dosis insuficientes en un intento de evitar su toxicidad; *b)* su actividad disminuye en un medio ácido, como el que existe en el pus y el exudado inflamatorio; *c)* son menos activos en anaerobiosis y cuando existe un exceso de calcio o magnesio, y *d)* por último, es escasa su capacidad de llegar a algunos tejidos (p. ej., sistema nervioso o secreción bronquial) en concentraciones suficientes.

Se puede mejorar su eficacia aumentando las dosis, administrando el antibiótico por vía tópica (intratecal o intraventricular en las infecciones del sistema nervioso) y, cuando está indicado, asociando un β-lactámico para obtener un efecto sinérgico. Además, para asegurar más el resultado, se puede medir la actividad bactericida del suero, y para evitar los efectos adversos que dependen de la concentración plasmática se deben monitorizar los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos. Son asociaciones justificadas, como se indica en el capítulo 63: *a)* las de aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas (v. cap. 64) en las infecciones graves por *P. aeruginosa; b)* penicilinas antipseudomonas y/o cefalosporinas con aminoglucósidos en la terapéutica empírica de pacientes inmunodeprimidos; *c)* penicilina G o ampicilina con estreptomicina (para cepas sensibles) o con gentamicina en la endocarditis bacteriana por *S. aureus y* por *Streptococcus,* incluido el *E. faecalis ; d)* aminoglucósidos y una cefalosporina en las infecciones graves por *Klebsiella* y como terapéutica empírica en neumonías nosocomiales; *e)* aminoglucósidos más un agente activo contra *Bacteroides fragilis* (metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, cefoxitina y penicilina antipseudomonas) en infecciones pélvicas o abdominales en las que es frecuente la infección múltiple, incluido el *Bacteroides,* y *f)* cuando sea preciso ampliar, de forma empírica, el espectro antibacteriano.

II. ANTIBIÓTICOS GLUCOPÉPTIDOS

1. Vancomicina

1.1. Origen y estructura química

Es un antibiótico glucopéptido, obtenido del *Streptomyces orientalis* en 1956. Su importancia en terapéutica antiinfecciosa está aumentando en los últimos años debido al incremento en la aparición de *S. aureus* resistentes a cloxacilina. Además, en la actualidad existe mayor incidencia de infecciones estafilocócicas, tanto por gérmenes coagulasa-positivos *(S. aureus)* como por estafilococos coagulasa-negativos *(Staphylococcus epidermidis, S. saprophyticus, S. hominis,* etc.), poco sensibles a otros grupos de antibióticos. Es importante señalar, sin embargo, que el porcentaje de *S. aureus* sensible a cloxacilina en nuestro medio es todavía superior al 90%, por lo que en la mayoría de las infecciones estafilocócicas continúan siendo de primera elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (v. cap. 64).

La estructura química de la vancomicina (fig. 65-3) consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxiclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metil-leucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes están unidos por una cadena peptídica de siete miembros. La **teicoplanina** pertenece también al grupo de antibióticos glucopéptidos, con una estructura química, por lo tanto, similar a la vancomicina. El peso molecular de los antibióticos glucopéptidos (1,45 kD) es mucho mayor que el de los β-lactámicos, los macrólidos, los aminoglucósidos o la tetraciclina.

1.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Inhiben la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los β-lactámicos. Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana (v. cap. 64). Como consecuencia se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando de esta forma la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis de ARN.

Desde su introducción en 1960, aproximadamente, hasta hace unos 3 años no se habían descrito resistencias bacterianas a la vancomicina; sin embargo, su creciente utilización ha condicionado la aparición de las primeras bacterias resistentes a este antibiótico, habiéndose demostrado su existencia en enterococos y estafilococos, fundamentalmente coagulasa-negativos. La resistencia a

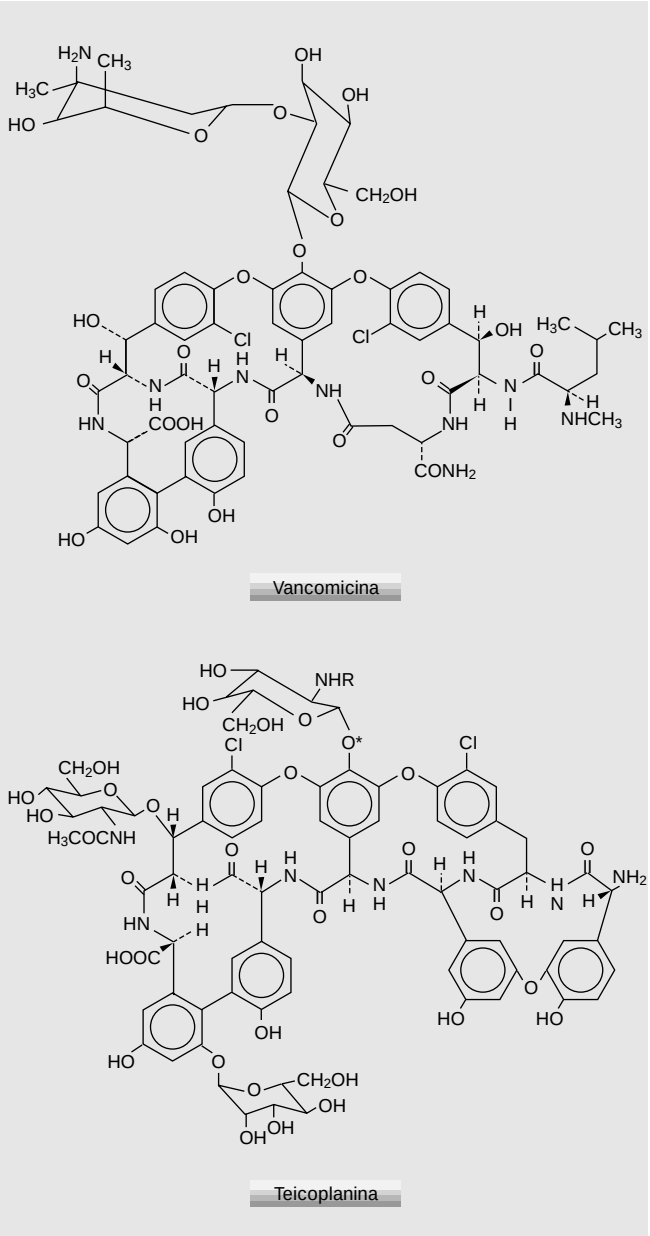


Fig. 65-3. Estructura de la vancomicina y la teicoplanina.

la vancomicina, bien estudiada en enterococos, se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana inducida en las bacterias resistentes, que impedirían la unión de la vancomicina al terminal D-alanil-D-alanina del pentapéptido, evitando, por lo tanto, su acción inhibidora sobre la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina.

Hasta este momento se han identificado dos proteínas (de 39,5 y 39 kD) en cepas de *Enterococcus faecium* y *faecalis,* cuya síntesis puede ser originada genéticamente y transmitida por conjugación. La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la teicoplanina, pero sensibles a la vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a la vancomicina son generalmente resistentes a la teicoplanina. Como conclusión se puede afirmar que la sensibilidad bacteriana a la teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, sino que para demostrar que un germen es sensible a dicho antibiótico se deben realizar pruebas de sensibilidad específicas.

1.3. Actividad antibacteriana

Se limita a bacterias grampositivas (tabla 65-6). Son sensibles el *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y el *S. epidermidis. Su* sensibilidad es variable y, aunque en general concentraciones inferiores a 5 µg/ml son inhibitorias, algunas cepas pueden requerir concentraciones de hasta 20 µg/ml. Algunos estafilococos coagulasa-negativos como el *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI 8-12 µg/ml y CMB de hasta 32 µg/ml). Son también sensibles los estreptococos, excepto el enterococo, que habitualmente requiere concentraciones altas de vancomicina, por lo que con frecuencia se asocia a un aminoglucósido por su acción sinérgica, los *Clostridium* (incluido C. *difficile), Bacillus anthracis, Actinomyces* y *C. diphtheriae.*

1.4. Características farmacocinéticas

La vancomicina no se absorbe por vía oral en la cantidad exigida para el tratamiento de infecciones sistémicas, ni siquiera en pacientes con insuficiencia renal grave; aunque en ellos se encuentren cantidades apreciables en sangre, éstas normalmente no llegan a alcanzar el intervalo terapéutico. Sin embargo, se han observado en algunos pacientes con insuficiencia renal grave o con colitis seudomembranosa niveles plasmáticos variables tras la administración de vancomicina por vía oral, por lo que, en ambas situaciones, se recomienda monitorizar periódicamente los niveles plasmáticos para evitar toxicidad,

Tabla 65-6. Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

	CMI (µg/ml)	
	Vancomicina (≤ 4 mg/l)[a]	Teicoplanina (≤ 8 mg/l)[a]
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS		
S. aureus	1,27	0,88
S. epidermidis	2,12	2,99
S. haemolyticus	3,2	22,3
S. saprophyticus	1,21	1,42
S. pneumoniae	0,56	0,17
S. pyogenes	0,47	0,15
S. agalactiae	0,84	0,19
Enterococcus faecium	2,59	0,90
Enterococcus faecalis	2,47	0,36
BACTERIAS ANAEROBIAS		
Clostridium difficile	1,71	0,41

[a] Puntos de corte de sensibilidad.

aunque todavía no esté suficientemente demostrada la relación concentración plasmática-toxicidad. La administración IM produce dolor local muy intenso, por lo que la única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la IV. La vía oral se utiliza en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile.*

La curva del curso temporal de los niveles plasmáticos de vancomicina tiene carácter mono, bi o triexponencial en pacientes con función renal normal, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal. Una vez concluida la fase distributiva, cuya semivida es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso cuya semivida es de 0,5-1 hora, que es seguida de una tercera fase con una semivida de 3-9 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en el aclaramiento de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días. Tiene un volumen de distribución de 0,39-0,92 l/kg y se une a proteínas en el 10-50 %. Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial; sin embargo, las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. Alcanza también concentraciones suficientes en los diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.) siendo sus concentraciones en el exudado de abscesos similares a las plasmáticas. La penetración en el LCR es irregular; aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI, se recomienda la administración por vía intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración IV.

Se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiéndose encontrar en orina en forma inalterada a las 24 horas de su administración el 80-90 % de la dosis. El resto se elimina por vía hepática y biliar. Aunque existe gran variabilidad en el aclaramiento de la vancomicina dentro de un intervalo concreto de función renal, existe una relación directa entre su aclaramiento y el de creatinina; así, por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina cae de 74-150 ml/min (para aclaramientos de creatinina > 80 ml/min) a 4-7 ml/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre el aclaramiento de vancomicina y creatinina (tabla 65-7). Las variaciones observadas en la farmacocinética de la vancomicina cuando se administra a niños, especialmente prematuros, o a ancianos y las modificaciones halladas en la insuficiencia renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión. Los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-10 μg/ml en el mínimo y 25-40 μg/ml en el máximo, siendo tóxicas las concentraciones > 50 μg/ml (tabla 65-7).

Tabla 65-7. Características farmacocinéticas de los glucopéptidos

Fármaco	Dosis	Concentración máxima en sangre (μg/ml)	Semivida plasmática (horas)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g IV	20-50	4-8	44-400
Teicoplanina	3 mg/kg IV	53	40-70	125
	6 mg/kg IV	112		

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 horas, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa el aclaramiento de vancomicina; en esta situación se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas.

1.5. Reacciones adversas

La vancomicina se considera un antibiótico de toxicidad elevada, aunque se ha pretendido atribuir alguna de sus reacciones adversas a impurezas del preparado, actualmente ya superadas. En cualquier caso, el manejo de este antibiótico debe ser cuidadoso, en particular por vía IV.

La administración IV rápida de vancomicina suele producir una alteración semejante a la causada por la histamina, consistente en prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente la cara, el cuello, la parte alta del tronco, la espalda y los brazos sin afectar el resto del cuerpo *(red-neck-syndrome).* A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y shock. Al parecer, la reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dosis-dependiente y mediada por la histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión IV lenta (500 mg/h, aproximadamente).

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición. Aunque es importante tener en cuenta esta posibilidad durante el tratamiento con vancomicina, conviene señalar que su incidencia es baja, aunque en pocos casos se realizan controles audiométricos previos al comienzo del tratamiento. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acufenos y pérdida de audición para tonos altos, que podrían tomarse como indicadores de ototoxicidad, suspendiendo el tratamiento antes que se produzca sordera. Ésta no es siempre reversible al suspender el tratamiento, pudiendo incluso progresar el deterioro de la audición. Aunque no está definitivamente establecido, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina (> 80 μg/ml) durante varios días. Por lo

tanto, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos que, como norma general, deben mantenerse entre 5 y 10 µg/ml en el mínimo y entre 25 y 40 µg/ml en el máximo con las pautas de dosificación habituales.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. En la actualidad se considera un efecto adverso poco frecuente, en general reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda mantener éstas dentro del intervalo terapéutico señalado, siempre que sea posible, y monitorizar los niveles plasmáticos al menos en presencia de insuficiencia renal o cuando se asocien al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico).

Además de estos efectos adversos, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que puede tener como base una reacción de hipersensibilidad. Este tipo de reacciones se produce con una incidencia del 4-5 % y puede resolverse al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede producir fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en el sitio de la infusión. Se ha descrito neutropenia, en general reversible, cuya incidencia al parecer es mayor en tratamientos prolongados, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos (hemogramas) durante el tratamiento.

Interacciones. La vancomicina es incompatible en solución con muchos fármacos, especialmente cloranfenicol, corticosteroides, meticilina y heparina.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

La vancomicina es el fármaco de primera elección en infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas de primera generación; aunque el germen es generalmente sensible a concentraciones bajas de vancomicina, existen cepas, por fortuna poco frecuentes, que presentan tolerancia a su acción bactericida, siendo necesarias en este caso concentraciones mayores de vancomicina o la administración simultánea de un aminoglucósido, rifampicina o cotrimoxazol. Cuando se asocian aminoglucósidos hay que tener en cuenta el mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que deben evitarse dosis elevadas de vancomicina, siendo aconsejable controlar periódicamente la función renal y monitorizar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

Es también fármaco de elección en las infecciones por *S. epidermidis,* en general menos sensible a las penicilinas isoxazólicas y a la meticilina. En los pacientes alérgicos a las penicilinas, la vancomicina es el fármaco de elección tanto en infecciones por *S. aureus* como por *S. epidermidis.* Es también una alternativa válida en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, fundamentalmente por *E. faecalis, y* sobre todo en los pacientes alérgicos a las penicilinas; en este tipo de infecciones se recomienda la asociación a un aminoglucósido, siendo la gentamicina el que ha demostrado una mayor actividad.

Además, la vancomicina está indicada en el tratamiento de la endocarditis por *Corynebacterium* y en las meningitis por *Flavobacterium meningosepticum.* En este último caso hay que considerar la necesidad de administrar la vancomicina por vía intratecal si la respuesta terapéutica a la administración IV es escasa.

En el tratamiento de la colitis seudomembranosa por *C. difficile* en pacientes graves, la vancomicina debe administrarse por vía oral; se han utilizado dosis de 125-500 mg cada 6 horas, que parecen igualmente eficaces.

Dosificación. La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (tabla 65-8). Para la administración IV el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5 % o en solución salina (1 g en 100-250 ml), en infusión de 60 min. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, aconsejándose en esta situación ajustar la dosis individualmente monitorizando las concentraciones plasmáticas de vancomicina; hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas de la función renal, siendo, por lo tanto, necesario aumentar el intervalo entre dosis en los pacientes de edad avanzada puesto que la filtración glomerular es menor.

La dosis intratecal es de 5-10 mg/48-72 horas y, por vía intraventricular, 5 mg/100 ml de LCR cada 24 horas.

2. Teicoplanina

Es un antibiótico glucopéptido, obtenido del *Actinoplanes teichomyceticus.*

Las diferencias en la estructura química de este antibiótico en relación con la vancomicina le confieren una mayor liposolubilidad y, en consecuencia, una mejor penetración tisular.

Su espectro antibacteriano y su mecanismo de acción son similares a los de la vancomicina. Hasta la actualidad no se han demostrado resistencias bacterianas durante el tratamiento.

2.1. Actividad antibacteriana

Como la vancomicina, su actividad se limita a bacterias grampositivas siendo muy sensibles los estreptococos *(pneumoniae, pyogenes, viridans), S. aureus* (incluso los resistentes a meticilina) y *S. epidermidis,* aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina (tabla 65-6). Su actividad sobre *E. faecalis* es similar a la de vancomicina, requiriendo en general la asociación de un aminoglucósido para producir un efecto bactericida. Es más activo que la vancomicina sobre C. *difficile* y si-

Tabla 65-8. Dosificación de glucopéptidos

	Adultos		Niños		Recién nacidos	
Antibiótico	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	1-4 semanas
Vancomicina	125-500 mg/6 h	15 mg/kg/12 h	12,5 mg/kg/6 h	10 mg/kg/6 h	15 mg/kg/12 h, seguido de 10 mg/kg/12 h	10 mg/kg/8 h
Teicoplanina	—	6 mg/kg/12-24 h (12 mg/kg/12-24 h en endocarditis y artritis)	—	10 mg/kg/12 h seguido de 6-10 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	

milar sobre otros *Clostridium,* así como sobre *L. monocytogenes.*

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral, pero puede administrarse por vía IM, puesto que no produce el intenso dolor que aparece con la vancomicina. No obstante, en general se utiliza por vía IV. Se une en el 90 % a la albúmina plasmática y a los tejidos, siendo su semivida en la fase terminal de 87 horas. Aproximadamente el 80 % de una dosis de teicoplanina marcada administrada se recupera en orina y el 3 % en heces al cabo de unos 16 días, excretándose el 20-30 % de una dosis IV en las primeras 24 horas.

Se elimina casi completamente por filtración glomerular, debiéndose ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (tabla 65-7).

2.3. Reacciones adversas

A diferencia de la vancomicina, la teicoplanina es bien tolerada, tanto tras la administración IV como por vía IM. No se han observado el síndrome del cuello rojo ni los restantes efectos adversos que acompañan a la vancomicina, sobre todo si se administra en infusiones cortas (menos de 15 min). Tampoco se ha descrito tromboflebitis tras la administración IV lenta. Sin embargo, se han comunicado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la vancomicina, alteraciones cutáneas y disfunción hepática transitoria.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Por su menor toxicidad y, en general, comparable actividad antibacteriana, la teicoplanina puede utilizarse para sustituir a la vancomicina en el tratamiento de infecciones en las que ésta sea el antibiótico indicado. A esto hay que añadir una semivida más prolongada, lo que permite un intervalo de administración de 24 horas.

La teicoplanina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, lo que puede hacerse en forma de bolo o infusión corta, al no producir los efectos adversos que acompañan a la administración rápida de vancomicina. Aunque inicialmente se recomendaron dosis más bajas, en la actualidad se aconseja para adultos comenzar el tratamiento con 6 mg/kg/12 horas (3 dosis) y continuar con 6 mg/kg/24 horas. Con ello se logran concentraciones mínimas mayores de 10 μg/ml, que son necesarias en el tratamiento de infecciones graves. En la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y en el tratamiento de la artritis séptica, se aconsejan dosis más elevadas (12 mg/kg/12-24 horas) (tabla 65-8).

BIBLIOGRAFÍA

Acar JF, Phillips I, Waldvogel FA, eds. Decision making in aminoglycoside Therapy. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8(supl A): 1-153.

Al-Obeid S, Collatz E, Gutmann L. Mechanism of resistance to vancomycin in *Enteroacoccus faecium* D366 and *E. faecalis* A256. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 253-256.

Anónimo. Resistencia a vancomicina en grampositivos. *Rev Enf Infec Micro Clin* 1991; 9(2): 69-71.

Anónimo. Recurrent sthaphylococcal furunculosis. *Lancet* 1985; 2 (8446): 81-82.

Arellano F. Determinations of efficacy and toxicity of Aminoglycosides. *JAntimicrob Chemother* 1990; 25: 873.

Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol* 1988; 3: 376-386.

Beauchamp D, Gourde P, Bergeson MG. Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. *Antimicrob Ag Chemother 1991;* 35: 2173-2179.

Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(1): 32-48.

Brogden RN and Peters DH. Teicoplanin. A reappraisal of its Antimicrobial Activity. Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1994; 47(5): 823-854.

Campoli-Richard DM, Chaplin S, Sayce RH, Goa KL. Netilmicin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. *Drugs* 1989; 38(5): 703-756.

Cipolle RJ, Seifert RD, Zaske DE, Strate RG. Hospital acquired gram-negative pneumonias: response rate and dosage requirements with individualized tobramycin therapy. *Therap Drug Monitor* 1980; 2: 359-363.

Cojocel C, Hook JB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 4: 174-179.

Davis RL, Lehmann D, Stidley ChA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. *Antimicrob Ag Chemother 1991;* 35: 944-947.

Daikos GL, Jackson GG. Adaptative resistance to aminoglycoside antibiotics from firstexposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990; 162: 414-420.

Dutka-Malen S, Leclerq R, Coutant V, Duval J. Courvalin P. Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram-positive bacteria. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 1875-1879.

Fekety R. Vancomycin and teichoplanin. En: Mandell GL. Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1990.

Follath F, Wenk M, Vozeh S. Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. *Antimicrob Chemother* 1981; 8(supl A): 37-43.

Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteer by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 614-621.

Gilbert DN, Sanford JP. A clinical perspective of antibiotic-therapy: aminoglycosides vs broad spectrum β-lactams. *Rev Infect Dis* 1983; 5(supl 2): 211-314.

Goldstein FW, Coutrot MA, Sieffer A, Acar JF. Percentages and distributions of Teicoplanin and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative *Staphylococci Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 899-890.

Green TP, Mirkin BL, Peterson PK, Sinaiko AR, Ramson NKC, O' Dea RF. Tobramycin serum level monitoring in young patients with normal renal function. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 457-468.

Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-725.

Hottendorf GH. Comparative low-dose nephrotoxicities of gentamicin, tobramycin and amikacin. *Antimicrob Ag Chemother* 1980; 18: 176-181.

Kafetzis DA, Sianidou K, Klachos E, Davros J et al. Clinical and pharmacokinetic study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl C): 105-112.

Kenyon CF, Knoppert CD, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 265-268.

Lesar TS, Rotschafer SC, Strand LM, Solem LD, Zaske DE. Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *JAm Med Assoc* 1982; 248: 1190-1193.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Ag Chemother* 1983; 23-545.

Marble EL. Large-dose, once-dailly administration of aminoglycosides: a decades-old idea whose time is now. *Clin Microbiol Newsletter* 1994; 16: 50-53

Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 56: 344-370.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 257-282.

Maugein J. Pellegrin JL, Brossard G, Fourche J. Leng B, Reiffers J. *In vitro* activities of vancomycin and teichoplanin against coagulase-negative *Staphylococci* isolated from neutropenic patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 901-903.

McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 320-339.

Medical Letter: New preparations of vancomycin. 1986; 28: 121-122.

Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly. Implications for selection and dosage. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 385-395.

Moore CM. Potential toxicity of tobramicin given daily in a single large dose. *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8: 191.

Moore DM, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443-448.

Neal D, Balie GR. Clearance from dyalisate and equilibration of intraperitoneal vancomycin in continous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (6): 485-490.

Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitor* 1996; 18: 263-266.

Prins JM, Büller HR. Kuijper EJ et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993; 341: 335-339.

Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (3): 184-209.

Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 792-795.

Sahai J, Healy DP, Shelton MJ, Miller JS, Ruberg SJ, Polk R. Comparison of vancomycin and teicoplanin-induced histamine release and «Red Man Syndrome». *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 765-769.

Wade JC, Schimpff SC. Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis:* an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982; 97: 503-508.

Wilson APR, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Ag* 1994; 4(supl 1): 1-30.

Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, et al. Influence of pH on adaptative resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides and their postantibiotic effects. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; 40: 35-39.

Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar ChR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 702-708.

Véanse también referencias del capítulo 66.

66

Antibióticos macrólidos

A. Mediavilla

1. Origen y estructura química

Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares (fig. 66-1). El número de compuestos incluidos en este grupo ha experimentado un considerable aumento en los últimos años con el objetivo de: *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; *c)* prolongar la semivida y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; *d)* disminuir los efectos adversos especialmente de tipo gastrointestinal, y *e)* reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

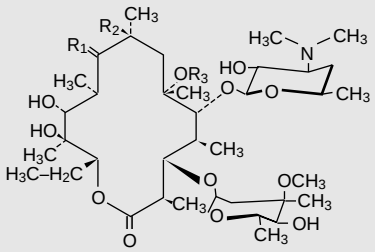
Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: *a)* los que poseen un anillo lactónico de 14 átomos: **eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina** y **fluritromicina;** *b)* los que presentan un anillo lactónico de 15 átomos: **azitromicina,** y *c)* los que poseen un anillo de 16 átomos: **espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina** y **rokitamicina** (fig. 66-1).

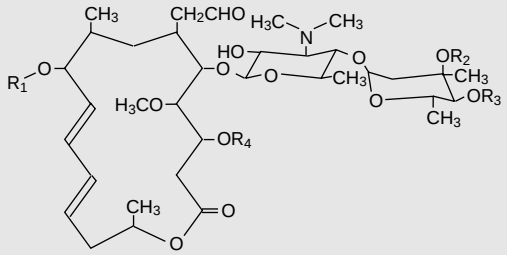
Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse el sitio P en la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Actualmente se acepta que los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de traslocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. Hay que tener en cuenta que los macrólidos





	R_1	R_2	R_3
Eritromicina	O	H	H
Claritromicina	O	O	CH_3
Fluritromicina	O	F	H
Roxitromicina	$NOCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	H	H

	R_1	R_2	R_3	R_4
Espiramicina	Forosamina	H	H	H
Josamicina	H	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$	$COCH_3$
Miocamicina	$COCH_3$	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
Roquitamicina	H	$COCH_2CH_3$	$CO(CH_2)_2CH_3$	H

Fig. 66-1. Estructuras de diversas familias de macrólidos.

se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida es tiempo-dependiente. A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un espacio de tiempo que es variable para los diferentes macrólidos.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

a) Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina debido a la dificultad de este antibiótico, una base débil, para atravesar la membrana externa de la pared bacteriana. Sin embargo, la administración oral de eritromicina produce concentraciones elevadas de este antibiótico en la luz intestinal, reduciendo de forma significativa la flora aerobia gramnegativa.

b) Mutación cromosómica que provoca alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50 S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosaminas. Este tipo de resistencia se produce en un solo paso y se ha demostrado en *Bacillus subtilis, Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli;* probablemente ocurre también en *Staphylococcus aureus.*

c) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50 S, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica. La particularidad de este mecanismo consiste además, en que la ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana, con lo cual resulta ineficaz la siguiente exposición de la bacteria a concentraciones inhibidoras de eritromicina. Se ha demostrado este mecanismo en *S. aureus y* probablemente exista en *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis.*

Además se han descrito mecanismos de inactivación enzimática de los macrólidos por esterasas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrolizar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (CMI de 4.000 μg/ml). Las resistencias pueden ser cruzadas entre los diferentes componentes del grupo; sin embargo, hay que tener en cuenta que algunas especies bacterianas resistentes a la eritromicina lo son también a los demás macrólidos, cuya molécula tiene 14 átomos (claritromicina, oleandomicina, etc.), pero no a los macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, etc.), mientras que en otras especies bacterianas (p. ej., neumococo) la resistencia a la eritromicina está asociada a la resistencia a los demás macrólidos y lincosaminas.

3. Actividad antibacteriana

Como puede verse en la tabla 66-1, los macrólidos poseen en general una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos, como se señaló en el apartado anterior, son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos *(Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae)* a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 μg/ml o CMI ≥ 2,0 μg/ml), son habitualmente resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes.

Ningún macrólido es activo sobre estafilococos meticilín-resistentes ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, siendo la eritromicina el que presenta una mayor actividad.

La importancia de la eritromicina, y en general de todo el grupo de macrólidos, se ha incrementado en los últimos años al haber aumentado la frecuencia de infecciones producidas por bacterias en general poco sensibles a otros antibióticos *(Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* o *Campylobacter)* sobre las que los macrólidos presentan, con algunas diferencias que comentaremos a continuación, una gran actividad (v. tabla 66-1). *In vitro* la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila;* su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae,* especies que presentan mayor sensibilidad a azitromicina.

La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis.* La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI_{90} > 10 μg/ml sobre *Mycobacterium tuberculosis,* sin embargo la CMI_{90} sobre MAC es de 4 μg/ml y para la eritromicina de 64 μg/ml. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de claritromicina sobre estas especies bacterianas.

La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que eritromicina y 4-8 veces más potente que azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI_{90} de 0,25-0,5 μg/ml). Tanto claritromicina como azitromicina son más potentes que eritromicina sobre *M. fortuitum.*

Tabla 66-1. Macrólidos: actividad antibacteriana *in vitro*. CMI_{90} (μg/ml) sobre bacterias seleccionadas

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina (diacetilmidecamicina)	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
Staphylococcus aureus (meticilín-sensible)	0,12-0,5[a]	0,5	0,5-4	0,12	0,06-0,25[a]	0,12-1[a]	0,12
S. pneumoniae	0,015-1,0	0,03-0,12	0,12	0,03	0,015-0,5	0,12-2,0	0,06
S. pyogenes	0,03-4	0,06	0,25	0,03	0,012-2,0	0,12-4,0	0,03
S. agalactiae	0,03-0,25	—	—	—	0,03-0,25	0,12-0,5	—
L. monocytogenes	0,5-4,0	—	—	—	0,12-2,0	2,0-4,0	—
H. influenzae	2-32	4-32	16- > 16	2	2-16	0,25-4,0	2
M. catarrhalis	0,25-2,0	0,25	1,0-4,0	0,25	0,12-1,0	0,03-0,5	0,12
B. pertussis	0,03	0,03	0,06	0,03-0,25	0,03	0,06-0,12	0,06
N. gonorrhoeae	0,25-2,0	0,25-2,0	0,5- > 4,0	0,25-	0,25-2,0	0,03-0,25	0,5-4,0
N. meningitidis	1,6	—	—	—	—	0,12	—
C. jejuni	1,0-4,0	—	0,5- > 4,0	0,25-8,0	1-8	0,12-0,5	—
H. pylori	0,25	—	—	—	0,03	0,25	—
M. pneumoniae	0,004-0,02	—	—	—	0,03-0,5	0,01-0,12	—
C. trachomatis	0,06-2,0	—	—	—	0,008-0,125	0,12-0,25	—
C. pneumoniae	0,06-0,12	—	—	—	0,01-0,03	0,1-0,5	—
L. pneumophila	0,5-2,0	0,5-2,0	—	0,5	0,25	0,5-2,0	1-16
B. fragilis	4-32	—	—	—	2-8	2-8	—
Peptococcus, Peptostreptococcus	2- > 32	—	—	—	4- > 32	2-4	—
C. perfringens	1,0	—	—	—	0,5-2,0	0,25-0,78	—
P. acnes	< 0,03-0,03	—	—	—	0,03-0,25	0,03-0,15	—
B. burgdorferi	0,06	—	—	—	0,015	0,015	—
M. avium complex	64,0	—	—	—	4,0	32,0	—
M. chelonae	—	—	—	—	0,25-0,5	—	—

[a] CMI_{50}.

Asimismo es importante señalar la actividad de los macrólidos sobre varios patógenos entéricos: *Campylobacter jejuni* que es más sensible a azitromicina o *Helicobacter pylori* cuya sensibilidad a claritromicina es similar a la de la ampicilina. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *Borrelia burgdorferi.*

Son también sensibles a este grupo de antibióticos *Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum* y *Treponema pallidum.*

Espiramicina, claritromicina y azitromicina poseen una actividad superior a los restantes macrólidos sobre *Toxoplasma gondii.*

4. Características farmacocinéticas

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. Además, para mejorar la biodisponibilidad oral de la eritromicina se han preparado diferentes sales (estolato, estearato, etilsuccinato o propionato) que son más estables en medio ácido. El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa (tabla 66-2), siendo menos afectada por la presencia de alimentos. Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral, éstas no tienen, en general, una repercusión clínica importante. La eritromicina para la administración IV se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua, con las que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis administrada por vía oral. La vía IM es muy dolorosa, por lo que para administración parenteral sólo se utiliza la vía IV.

La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina; la biodisponibilidad de la claritromicina es más del doble y la de azitromicina 1,5 veces mayor. La existencia de alimentos en el estómago influye de forma variable sobre la absorción de los macrólidos, pues mientras que en el caso de azitromicina se reduce hasta valores que pueden llegar a ser del 50 %, la absorción oral de claritromicina mejora en el estómago lleno lo qué esta relacionado, al menos en parte, con una mayor estabilidad en el medio ácido.

La máxima concentración plasmática ($C_{máx}$) se alcanza con cualquiera de los macrólidos 1,5-3 horas después de su administración por vía oral y es importante señalar que

Tabla 66-2. Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/l)	Tiempo máximo (h)	Semivida (h)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. *Anillo lactónico de 14 átomos*						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 vía oral	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 IV	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 vía oral	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 vía oral	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 vía oral	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Diritromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 vía oral	19	1,2-2,9
2. *Anillo lactónico de 16 átomos*						
Espiramicina	7-8	—	2	2-3 g/día vía oral	30	< 10
	2,5	—	5,16	500 IV	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 vía oral	15	< 20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 vía oral	—	< 10
3. *Anillo lactónico de 15 átomos*						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 vía oral	40	6-15

ésta es significativamente más baja tras la administración de azitromicina y diritromicina, lo que se debe a su rápida distribución tisular.

La distribución de los macrólidos es buena en todo el organismo; el volumen de distribución de eritromicina en la fase de equilibrio estacionario es de 45 l aproximadamente en el adulto y su unión a proteínas del 60-90 % fijándose fundamentalmente a la α_2-globulina. Debido a su alta liposolubilidad, los macrólidos alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos, habiéndose demostrado con algunos de los derivados concentraciones tisulares muy superiores a las plasmáticas que persisten durante períodos de tiempo que pueden ser muy prolongados. Las concentraciones de azitromicina en la próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. También este antibiótico alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas en los macrófagos alveolares, en la mucosa bronquial y en esputo. En próstata, amígdalas y tejido pulmonar, la concentración de azitromicina se mantiene durante días ($t_{1/2}$: 2-4 días).

Diritromicina y claritromicina se comportan de forma similar, aunque la relación tejido/plasma no es tan grande en el caso de la claritromicina.

Es importante señalar la alta concentración intracelular que los macrólidos alcanzan. Por ejemplo, la eritromicina en los macrófagos alveolares llega a alcanzar concentraciones 9-23 veces mayores en el interior de las células que en el líquido extracelular y en los leucocitos polimorfonucleares, 4-24 veces mayores. Esta elevada concentración intracelular es importante en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias que se localizan intracelularmente, aunque hay que tener en cuenta que la penetración de un antibiótico en la célula no garantiza su acción antibacteriana a ese nivel, y además tampoco garantiza que la disminución de la concentración del antibiótico en el espacio extracelular se acompañe de una reducción a nivel intracelular. Asimismo el hecho de que la concentración plasmática de un antibiótico se reduzca hasta niveles inferiores a la CMI para una determinada bacteria, aunque la concentración tisular permanezca elevada puede representar un inconveniente importante en el tratamiento de las bacteriemias.

El paso al LCR es escaso en general para los macrólidos en condiciones normales. En caso de meningitis, tras la administración de dosis elevadas por vía IV, se pueden alcanzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones por gérmenes muy sensibles, como *Streptococcus pneumoniae.* Sin embargo, la concentración que alcanzan algunos macrólidos en el tejido cerebral pueden ser mucho mayores que en LCR, lo que podría explicar su utilidad en la toxoplasmosis cerebral, como se ha comprobado experimentalmente en el tratamiento con azitromicina de esta enfermedad en ratones.

La eritromicina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas aproximadamente del 2 % en relación con la concentración materna, pero se pueden encontrar concentraciones mayores en los tejidos fetales y en líquido amniótico. El fármaco se elimina por la leche materna, donde alcanza concentraciones aproximadamente del 50 % de la plasmática.

Los macrólidos son metabolizados por enzimas del sistema microsómico hepático citocromo P-450 (CYP3A4). La eritromicina se concentra en el hígado, donde es parcialmente metabolizada por desmetilación; se elimina fundamentalmente por la bilis donde alcanza concentra-

ciones superiores a las plasmáticas. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino eliminándose por heces en gran proporción. Alrededor del 4,5 % de una dosis oral y el 15 % de una dosis parenteral se eliminan por orina en forma activa. La semivida de eliminación de este antibiótico es de 1,5 horas en condiciones normales. En pacientes anúricos puede prolongarse hasta 5 horas pero, aunque habitualmente no se recomienda modificar las dosis en la insuficiencia renal, algunos autores aconsejan aumentar el intervalo entre dosis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal disminuyen la concentración plasmática de la eritromicina, por lo que no son necesarias dosis adicionales después de estos procedimientos.

Como puede apreciarse en la tabla 66-2 existen diferencias farmacocinéticas importantes entre la eritromicina y los restantes macrólidos, siendo especialmente destacable el incremento en la semivida de eliminación de algunos compuestos: 3,5-7 horas para la claritromicina, aproximadamente 13 horas para la roxitromicina, 40 horas para la azitromicina y 30-44 horas para la diritromicina.

La eliminación de la claritromicina se produce también por metabolismo hepático fundamentalmente (78 %) y por excreción renal. Uno de sus metabolitos (14-hidroxi) conserva actividad antibacteriana. En el caso de la azitromicina, la mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de fármaco activo o como metabolitos bacteriológicamente inactivos; sólo entre el 6 y el 15 % se elimina en forma activa por la orina. Algunos estudios farmacocinéticos señalan la escasa importancia que tiene el metabolismo hepático en la eliminación de azitromicina, considerando que la excreción transintestinal es el principal mecanismo de eliminación; este fármaco, por lo tanto, se elimina fundamentalmente por las heces y una pequeña proporción por orina.

Por último, la diritromicina es rápidamente transformada en el metabolito biológicamente activo, eritromicilamina, por hidrólisis no enzimática. Tras la administración oral de diritromicina, el 62-81 % de la dosis se elimina por las heces fundamentalmente en forma de eritromicilamina, siendo muy escasa la eliminación por orina.

5. Reacciones adversas e interacciones

Este grupo de antibióticos se caracteriza por su escasa toxicidad, siendo uno de los más seguros de los que se utilizan en terapéutica.

Tras la administración de eritromicina puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado de náuseas, vómitos y/o diarrea. Estas alteraciones pueden producirse tanto tras la administración oral como parenteral y parece que se deben a un efecto estimulante del fármaco sobre la motilidad gastrointestinal (v. cap. 44, II, D); se ha descrito prácticamente con todos los macrólidos, pero parece que es mayor con los derivados que poseen anillo de 14 átomos; en algunos pacientes el cuadro de dolor epigástrico, muy intenso, se acompaña de las alteraciones analíticas propias de la pancreatitis aguda, por lo que debe considerarse la posible asociación con este proceso, que al parecer es más frecuente en personas jóvenes a las que se administra una dosis elevada de eritromicina por vía IV. En niños se ha asociado la estenosis hipertrófica de píloro a la administración de estolato de eritromicina. Por vía IV, la eritromicina puede producir tromboflebitis, cuya incidencia es menor si se administra el fármaco diluido en 250 ml y en infusión lenta (45-60 min); por vía IM, no se administra, pues provoca un dolor local muy intenso.

Se han descrito reacciones alérgicas que cursan con erupción cutánea, fiebre y eosinofilia, que desaparecen al suspender el tratamiento. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas por *Candida* o bacilos gramnegativos.

Puede causar colestasis hepática, efecto que se describió con el estolato y que durante mucho tiempo se consideró exclusivo de él. En la actualidad, sin embargo, se ha encontrado el mismo cuadro en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de etilsuccinato u otros ésteres. Se caracteriza por comenzar a los 10 días aproximadamente de iniciar el tratamiento y cursar con dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguidos por ictericia, fiebre que puede estar acompañada de leucocitosis, eosinofilia y aumento de las transaminasas. El estudio anatomopatológico revela colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; en algún caso se ha visto necrosis celular en el parénquima hepático. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. La suspensión del tratamiento hace reversible el cuadro en días o algunas semanas, pero puede aparecer de nuevo rápidamente si se vuelve a administrar el antibiótico. Se han demostrado falsos positivos en los niveles de GOT cuando su determinación se realiza por procedimientos colorimétricos más que por técnicas enzimáticas, que al parecer se deben a la presencia en la sangre de alguna sustancia contenida en el estolato. Al parecer, el proceso hepático representa una reacción de hipersensibilidad.

La administración de eritromicina en dosis altas (4 g/día), tanto por vía oral como por vía parenteral, puede producir sordera, que a veces va precedida de vértigo o acufenos. El efecto se caracteriza por su rápida instauración y su desaparición igualmente rápida al suspender la administración del fármaco; es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Aunque con los nuevos macrólidos pueden esperarse efectos adversos similares a los de la eritromicina, su uso en clínica demuestra que su tolerancia digestiva es, en general, mucho mejor. Tras la administración de azitromicina se han observado: diarrea (3,6 %), náuseas (2,5 %) y dolor abdominal (2,5 %) entre los efectos adversos más frecuentes; también se ha descrito cefalea, vértigo (1,3 %) y aumento de las transaminasas (1,5 %). La incidencia de efectos adversos es del 4-30 % para claritromicina, habiéndose descrito: tiempo de protrombina prolongado,

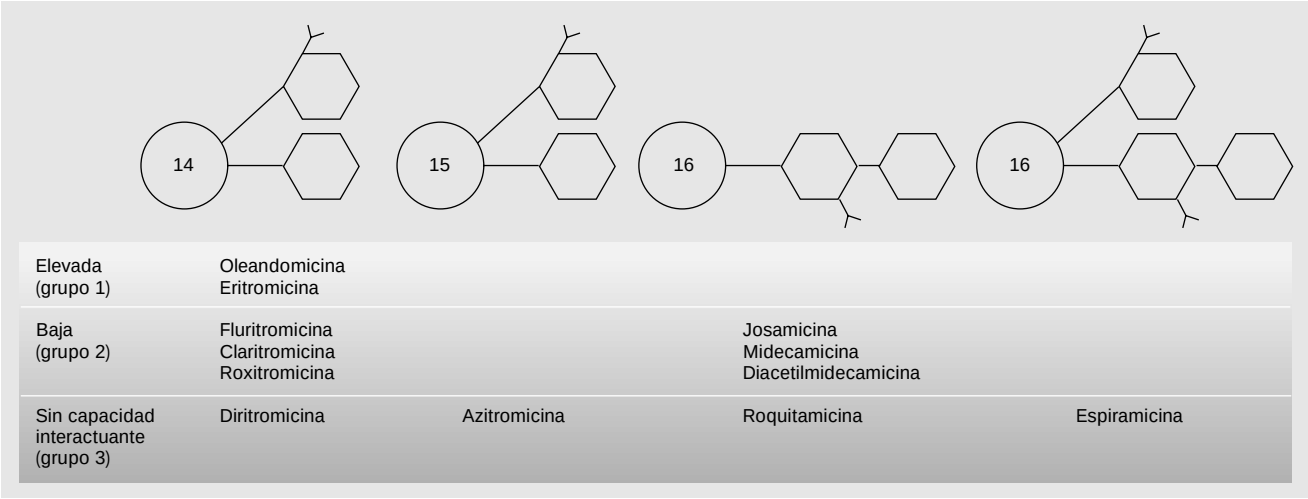


Fig. 66-2. Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos. (De Periti et al, 1993.)

hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de dosis elevadas, sordera reversible que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P-450 (v. tabla 10-1). Aunque la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (fig. 66-2), se ha demostrado que estos antibióticos provocan la síntesis enzimática en el sistema citocromo P-450 a nivel microsómico y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación, dando lugar a los correspondientes metabolitos que posteriormente forman complejos al unirse al hierro del citocromo P-450. Este complejo carece de actividad metabólica, quedando reducida por lo tanto la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de la actividad de dicho sistema. Como puede verse en la figura 66-2, algunos macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos de carbono que tienen un amino-azúcar con una amina terciaria, (p. ej., troleandomicina, eritromicina y sus profármacos) forman nitrosoalcanos, reducen el metabolismo y pueden originar interacciones (grupo 1). Sin embargo, otros entre los que se incluyen derivados semisintéticos (midecamicina, miocamicina, josamicina, fluritromicina, roxitromicina y claritromicina) producen interacciones con menor frecuencia (grupo 2). Se considera que espiramicina, azitromicina, roquitamicina y diritromicina no originan este tipo de interacciones (grupo 3).

Se han descrito interacciones relevantes con repercusión clínica importante cuando se administran macrólidos junto a derivados ergotamínicos, anticonceptivos orales, carbamezepina, teofilina, cafeína, lovastatina, algunas benzodiazepinas, disopiramida, warfarina, fenazona, metilprednisolona, alfentanil, ciclosporina, digoxina, terfenadina, triazolam, midazolam y bromocriptina.

Entre los macrólidos del grupo 2 hay que señalar el aumento en las concentraciones plasmáticas de terfenadina y el consiguiente aumento en su cardiotoxicidad; también se ha descrito con este macrólido una reducción en el aclaramiento de teofilina y carbamazepina. Asociando midecamicina a ciclosporina se ha comprobado también la existencia de interacción con el incremento en la toxicidad renal producida por el inmunodepresor cuyas concentraciones plasmáticas aumentan. Como consecuencia de este tipo de interacciones, por lo tanto, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuyo metabolismo resulta inhibido y, por lo tanto, una mayor toxicidad. En consecuencia, los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450. También deben asociarse con precaución o asociarse sólo si es imprescindible, los macrólidos del grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, es importante señalar que la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

6. Aplicaciones terapéuticas

Los macrólidos se caracterizan por ser antibióticos de primera elección en un escaso número de infecciones, siendo sin embargo numerosas sus indicaciones como alternativa a las penicilinas, especialmente en pacientes alérgicos a ellas.

Son de primera elección en: neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae,* tos ferina, difteria y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni.* Se utilizan como alternativa a las tetraciclinas en las infecciones por *Chlamydia trachomatis,* especialmente cuando las tetraciclinas están contraindicadas (niños menores de 8 años y embarazadas).

Tabla 66-3. Macrólidos. Dosificación

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	> 1 semana
Eritromicina	500-1.000 mg/ 6 horas	500-1.000 mg/ 6 horas	30-50 mg/kg/día	15-50 mg/kg/ día	20 mg/kg/día (en 2 dosis)	40 mg/kg/día (en 4 dosis)
Diacetilmidecamicina	600 mg/8 h	—	35-50 mg/kg/día (en 2,3 dosis)	—	—	—
Josamicina	500-1.000 mg/ 6-12 horas	—	50 mg/kg/día (en 2 dosis)	—	—	—
Roxitromicina	150-300 mg/ 12-24 horas	—	2,5-5 mg/kg/ 12 horas	—	—	—
Claritromicina	250-500 mg/ 12 horas	—	7,5 mg/kg/12 horas	—	—	—
Azitromicina	500 mg (día 1) y 250 mg/ 24 horas (días 2-5)	—	10-12 mg/kg (día 1) y 1-5 mg/kg/24 horas (días 2-5)	—	—	—
Diritromicina	500 mg/24 horas	—	—	—	—	—

La eritromicina base, asociada a neomicina, administradas por vía oral, se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal, en la que disminuye de forma significativa el número de complicaciones sépticas. También son eficaces los macrólidos en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis, Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes.*

De acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana (v. tabla 66-1), los macrólidos presentan algunas diferencias que es necesario considerar al indicar su utilidad clínica: *a)* la eritromicina es la más eficaz, como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta, en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas y en las infecciones por neumococo sensible a penicilina. *b)* En infecciones respiratorias por *H. influenzae,* la azitromicina es el macrólido más eficaz. *c)* La claritromicina es el de elección en las infecciones por *Myocobacterium avium complex* y es más activo sobre *Helicobacter pylori,* siendo necesaria la asociación con omeprazol en el tratamiento de la úlcera péptica para que sea eficaz (v. cap. 45). *d)* En la otitis media, donde los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrahlis,* los macrólidos constituyen una buena alternativa, pudiendo utilizarse azitromicina o claritromicina. *e)* Estos dos macrólidos son también los más eficaces sobre *B. burgdorferi,* por lo que pueden constituir un tratamiento válido en la enfermedad de Lyme. *f)* La espiramicina puede ser útil en la profilaxis de la meningitis meningocócica puesto que alcanza concentraciones en saliva suficientes, constituyendo una alternativa a rifampicina, ceftriaxona o ciprofloxacino. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo erradica a la bacteria en el 85 % de los casos, disminuyendo este porcentaje al 59 % a los 12 días de la administración del antibiótico; además, la espiramicina debe tomarse a intervalos de 6 horas durante 5 días, lo que produce una elevada tasa de incumplimiento terapéutico.

Como conclusión podemos considerar los macrólidos un grupo de antibióticos cuyo uso en clínica ha aumentado notablemente en los últimos años, debido fundamentalmente a la aparición de derivados con mejor tolerancia y mayor espectro de actividad antibacteriana que la eritromicina. Sin embargo, hay que tener en cuenta: *a)* que este grupo constituye el tratamiento de primera elección en muchas infecciones, especialmente por gérmenes grampositivos, en pacientes alérgicos a penicilina y *b)* que se trata de un grupo de antibióticos con actividad sobre un número importante de bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Ambas características aconsejan un uso moderado para evitar la selección de cepas bacterianas resistentes. Las dosis habituales para los macrólidos se indican en la tabla 66-3.

BIBLIOGRAFÍA

Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 599-616.

Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs* 1997; 53: 349-357.

Counter FT, Ensminger PW, Preston DA, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of Dirithromycin (AS-E 136; LY237216), a new macrolide antibiotic derived from Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 116-1126.

Eisenberg E, Barza M. Azithromycin and clarithromycin. En: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases.* Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1994. Vol. 14: 52-79.

Finch RG, Brown EM, Spencer RC, eds. Azithromycin: further clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(supl C): 1-161.

Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diaseases. *Drugs* 1996; 51: 515-536.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-1719.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral Ph, Mery JPh. Oto-toxicité de l'érythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Therapie* 1980; 35: 365-367.

Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infectious in immunocompetent patients. *Drugs* 1997; 53: 973-1004.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:545.

Neu HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl A): 1-9.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 81-88.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia Coli* that is highly resistant to Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1354-1357.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 193-214 y 261-282.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic durg interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 106-131.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety* 1993; 9: 346-364.

Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 117-164.

Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44: 750-799.

Pichard L, Fabre I, Fabre G, et al. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (Cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 595-606.

Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 89-100.

67

Tetraciclinas, cloranfenicol y otros antibióticos

J. R. Azanza, J. Honorato y *A. Mediavilla*

I. TETRACICLINAS

1. Origen y características químicas

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas. La primera de ellas, la **clortetraciclina,** fue obtenida en 1948 a partir del *Streptomyces aurofaciens y* por ello recibió el nombre de aureomicina. En l950 se aisló de *Streptomyces rimosus* la **oxitetraciclina.** La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno (fig. 67-1). Las principales diferencias entre las diferentes tetraciclinas radican en su comportamiento farmacocinético y por ello suelen clasificarse atendiendo a la duración de su acción farmacológica en tres grandes grupos (v. 4).

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad ribosómica 30 S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (v. fig. 65-2).

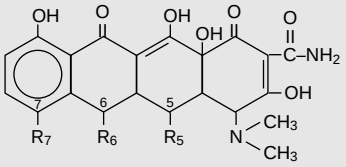
Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración alcanzada es elevada, pueden provocar su destrucción.

La penetración en el citoplasma bacteriano se realiza mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y posteriormente por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador. Precisamente, la alteración del sistema de transporte activo es el principal sistema de *resistencia* de las bacterias a las tetraciclinas. Esta resistencia al parecer está mediada por plásmidos y es inducible. Se han descrito otros sistemas de resistencia, como la síntesis de enzimas inactivadoras. La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de esta familia, si bien la doxiciclina y la minociclina pueden continuar siendo activas dado que, al ser más lipófilas que otras tetraciclinas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin necesidad de sistema de transporte. La resistencia de las bacterias se produce lentamente (escalones múltiples).

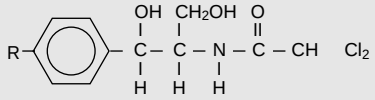
3. Actividad antiinfecciosa

Inicialmente, el espectro antibacteriano se consideró muy amplio; no obstante, la presión prescriptora realizada durante las décadas de los años cincuenta y sesenta fue una merma notable de la actividad de los fármacos de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe prácticamente especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

En la tabla 67-1 se exponen las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las tetraciclinas más utili-



	R_5	R_6	R_7
Tetraciclina	H,H	OH,CH_3	–
Oxitetraciclina	H,OH	OH,CH_3	–
Clortetraciclina	H,H	OH,CH_3	Cl
Demeclociclina	H,H	OH,H	Cl
Metaciclina	H,OH	=CH_2	–
Doxiciclina	H,OH	CH_3H	–
Minociclina	H,H	OH,CH_3	$N(CH_3)_2$



Cloranfenicol: R = $–NO_2$
Tianfenicol: R = $–SO_2CH_3$

Fig. 67-1. Estructura de las tetraciclinas y del cloranfenicol.

Tabla 67-1. Actividad antibacteriana *in vitro* de las tetraciclinas

	Intervalos de CMI (μg/ml)	
	Tetraciclina	Doxiciclina
Grampositivas		
Staphylococcus aureus	1,6- > 100	0,39- > 100
Streptococcus pyogenes	0,19-50	0,09-25
Streptococcus pneumoniae	0,19-3,1	0,04-0,39
Streptococcus viridans spp	3,9-100	0,09-50
Enterococcus faecalis	6,3- > 100	1,6- > 100
Gramnegativas		
Escherichia coli	3,1-500	1,6- > 500
Enterobacter spp	0,8-6,3	6,3-25
Klebsiella spp	6,3-500	6,3-500
Neisseria gonorrhoeae	0,39-6,3	0,09-3,1
Haemophilus influenzae	3,1-12,5	1,6-6,3
Pseudomonas pseudomallei	1,6-3,1	—
Shigella	0,8-6,3	1,6- > 500
Neisseria meningitidis	0,3-3,1	0,8-6,3
Campylobacter jejuni	0,4-6,3	0,4-6,3
Mycoplasma y *Chlamydia*		
Mycoplasma pneumoniae	1,6-3,1	1,6
Mycoplasma T	0,2-0,8	0,05-0,2
Chlamydia	0,5-4	0,5-4

zadas y las especies bacterianas incluibles en el espectro de estos antibióticos. Globalmente puede considerarse que el espectro de las tetraciclinas incluye gran cantidad de bacterias, si bien se trata de microorganismos poco frecuentes. Además, las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas).

No existen diferencias notables en la actividad de los diferentes componentes de esta familia aunque la minociclina y la doxiciclina presentan, en general, mayor actividad.

4. Características farmacocinéticas

Como se ha comentado con anterioridad, el comportamiento farmacocinético de estos fármacos genera mayores diferencias. De hecho, la duración de la acción farmacológica expresada por la semivida de eliminación permite establecer tres grupos de fármacos (tabla 67-2). La absorción de las tetraciclinas se realiza en las primeras porciones del intestino delgado, siendo en general de carácter moderado en su cantidad (30-70 %), con la excepción de las tetraciclinas de acción prolongada que se absorben en gran cantidad (90 %); alcanzan la $C_{máx}$

Tabla 67-2. Características farmacocinéticas de las tetraciclinas

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento renal (ml/min/1,73 m^2)	Semivida (h)	V_d (l)	Recuperación urinaria (%)
De acción corta						
Clortetraciclina	30	47	32	6	100	18
Oxitetraciclina	58	35	99	9	128	70
Tetraciclina	77	65	74	8	108	60
De acción intermedia						
Demeclociclina	66	91	35	12	121	39
Metaciclina	58	90	31	14	79	60
De acción larga						
Doxiciclina	93	93	20	18	50	42
Minociclina	95	76	9	16	60	6

entre 1 y 3 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima obtenida tras la ingesta de 500 mg de tetraciclina es de 4 µg/ml, mientras que con 200 mg de doxiciclina o minociclina se alcanzan 2-3 µg/ml.

La absorción de las tetraciclinas puede interferirse de forma notable si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc o hierro. La quelación del catión por parte del antibiótico provoca la alteración de la estructura química, reduciéndose la absorción hasta niveles mínimos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad las tetraciclinas de acción prolongada.

Aun cuando algunas tetraciclinas circulan en plasma unidas a proteínas en gran proporción, todas tienen un volumen de distribución muy elevado, superior al agua del organismo. La facilidad con que estos antibióticos difunden a la mayoría de los tejidos, parece que está relacionada con su liposolubilidad. Minociclina y doxiciclina son las más lipófilas a pH fisiológico, lo que puede explicar la mayor concentración que alcanzan en saliva y lágrimas, que son suficientes para eliminar el meningococo en personas portadoras.

Las tetraciclinas pasan la placenta, alcanzando concentraciones en líquido amniótico y plasma umbilical del 10-60 % de la concentración plasmática. Se concentran en el tejido óseo y dental del feto, por lo que no deben administrarse a embarazadas. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones del 5-25 % de la plasmática, incluso sin inflamación meníngea.

Se excretan por orina, bilis, lágrimas, saliva y leche materna, principalmente en forma activa. La vía de eliminación es la renal a través de la filtración glomerular, aunque en el caso de las tetraciclinas de larga duración la vía más importante es la excreción biliofecal, tras sufrir circulación enterohepática. La minociclina y la doxiciclina son metabolizadas en el hígado probablemente por conjugación con ácido glucurónico. La proporción de fármaco metabolizado puede ser del 50 %.

La insuficiencia renal afecta de forma diferente las tetraciclinas; mientras que la doxiciclina y la minociclina no sufren modificación alguna de su aclaramiento, las restantes experimentan una reducción de éste que justifica la necesidad de realizar ajuste posológico. Las tetraciclinas son mal hemodializadas, especialmente las que circulan fijadas en alto porcentaje a proteínas, y no pueden ser eliminadas por diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las **reacciones adversas** pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas pueden relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos (huesos, dientes, hígado y riñón).

a) Aparato digestivo. Las más frecuentes son náuseas, vómitos y ardor epigástrico, que pueden afectar hasta al 15 % de los pacientes tratados. Es relativamente frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea, así como la coloración negra de la lengua relacionada con superinfección micótica. Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión en el esófago de la forma farmacéutica oral, por lo que debe recomendarse la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus, Enterococcus,* levaduras e incluso casos aislados de colitis seudomembranosa.

Excepcionalmente las tetraciclinas producen una degeneración grasa del hígado de comienzo y evolución súbitos, que puede provocar la muerte del paciente. Es característico que esta entidad se presente en mujeres embarazadas y niños, aunque también se ha descrito en adultos. Sus manifestaciones clínicas son: náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, elevación de la urea y acidosis con evolución hacia la insuficiencia hepática grave. Con gran frecuencia se asocia a pancreatitis aguda. Al parecer, esta reacción adversa puede relacionarse con concentraciones elevadas de los fármacos.

b) Riñón y medio interno. Las tetraciclinas pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Este hecho puede provocar un incremento del nitrógeno ureico y, por ello, de las cifras plasmáticas de urea y de BUN. En pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravarse los existentes. La demeclociclina puede ocasionar un síndrome de diabetes insípida nefrogénica; por ello se la ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El tratamiento con tetraciclinas con fecha de caducidad cumplida puede provocar un síndrome de Lignac-De Toni-Fanconi ocasionado probablemente por algunos productos tóxicos presentes tras la degeneración del fármaco, como epitetraciclina y anhidrotetraciclina. Este síndrome se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia y acidosis.

c) Huesos y dientes. Las tetraciclinas son capaces de depositarse en dientes y huesos, especialmente si se encuentran en fase de desarrollo, formando un quelato con el calcio. Pueden interferir en la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos en el diente parece que son irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido. Las consecuencias prácticas son relevantes al producir manchas en los dientes de color amarillo o marrón si se administran durante el embarazo, especialmente a partir del tercer mes y hasta el momento en que se produce la calcificación completa de los dientes en el niño, es decir, 7 u 8 años. La oxitetraciclina puede producir menor efecto.

d) Piel y mucosas. La fotosensibilidad es un fenómeno muy frecuente y aunque su intensidad suele ser leve cursando con eritema y edema, en ocasiones puede cursar con urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, etc. Todas las tetraciclinas pueden producir este efecto, aunque la implicada con mayor frecuencia es la demeclociclina; con doxiciclina y minociclina son excepcionales. Dentro de este contexto se han descrito asimismo onicólisis y decoloración ungueal, que suele presentarse algunos días después de la exposición solar y siempre precedida de las lesiones cutáneas. Como efectos adversos cutáneos han de incluirse también los propios de las manifestaciones alérgicas que, aunque poco frecuentes, pueden presentarse en forma de exantema morbiliforme, urticaria, eritema exudativo multiforme, vesículas y erupción fija.

e) Otros efectos. La minociclina puede provocar, habitualmente 48 horas después del inicio del tratamiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad, ataxia y mareos. Este cuadro, que corresponde al de un vértigo, cede rápidamente al suspender el tratamiento. Además, las tetraciclinas pueden producir un síndrome de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños, también denominado seudotumor cerebral. Las manifestaciones clínicas son cefalea, vómitos, mareos, acufenos y visión borrosa y/o doble. Pueden objetivarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque en ocasiones pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación.

Se han descrito también: empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y síndrome de lupus eritematoso.

La administración por vía IM resulta muy dolorosa y por vía IV puede producir tromboflebitis.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los *antibióticos bactericidas,* especialmente β-lactámicos.

La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir significativamente si se administran con las *comidas.* Forman complejos con cationes di o trivalentes, por lo que la absorción de las tetraciclinas puede estar reducida claramente si se administran junto a *sales de aluminio, calcio* o *magnesio* en fármacos antiácidos. Los *anti-H_2* también pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante.

Algunos *antiepilépticos* (carbamazepina, fenitoína y barbitúricos) pueden reducir a la mitad la semivida de eliminación de la doxiciclina por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico, fenómeno que también se produce si la doxiciclina se toma junto a *etanol,* especialmente cuando la ingestión de ésta es crónica.

El *metoxifluorano,* utilizado en anestesia, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a tetraciclinas.

Por último, las tetraciclinas reducen el efecto de los *anticonceptivos* y potencian el de los *anticoagulantes orales.*

6. Aplicaciones terapéuticas

Las múltiples indicaciones que hace algunos años tenían estos antibióticos han ido reduciéndose paulatinamente porque existen otros antibacterianos más eficaces y mejor tolerados. No obstante, continúan existiendo algunas enfermedades infecciosas en las que tienen una indicación electiva; en otras se consideran antibióticos de segunda elección, que deben prescribirse en aquellas circunstancias en que no puede utilizarse el de elección preferente (tabla 67-3).

a) Dosificación general. La tetraciclina, la oxitetraciclina y la clortetraciclina se administran por vía oral en adultos a las dosis de 1-2 g/día, según la gravedad de la infección, en tomas de 250-500 mg cada 6 horas; por vía IV, la dosis es de 250-500 mg cada 12 horas. En niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 25-50 mg/kg/día en 4 tomas; la dosis por vía IV es de 10-20 mg/kg/día en 2 dosis.

La demeclociclina y la metaciclina se administran por vía oral en adultos a la dosis de 600 mg/día, en 2-4 tomas, y en niños 6-12 mg/kg/día en 2-4 tomas.

La doxiciclina por vía oral se administra a la dosis de 100 mg cada 12 horas el primer día, y 100 mg 1 o 2 veces al día en días sucesivos según la gravedad de la infección. En niños mayores de 8 años y peso inferior a 45 kg, la unidad de dosis es de 2,2 mg/kg, con la misma secuencia que en adultos. Por vía IV, 200 mg el primer día en infusión de 0,5 mg/ml, y 100-200 mg en días sucesivos.

La minociclina por vía oral en adultos se administra a la dosis de 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg cada 12 horas o 50 mg cada 6 horas en días sucesivos. La unidad en niños es de 2 mg/kg. Por vía IV, la dosis es idéntica a la oral.

Por razón de costo, la tetraciclina es el fármaco más empleado; hay circunstancias, sin embargo, en que están justificadas las tetraciclinas de acción mantenida, con el fin de conseguir un mejor cumplimiento terapéutico para obtener mayor tolerancia gástrica al administrarlas con alimento sin que interfiera en su absorción, conseguir mejor penetrabilidad en ciertos tejidos o administrarla (caso de la doxiciclina) si existe insuficiencia renal.

b) Brucelosis. Las tetraciclinas son los fármacos de elección, tanto en las formas agudas como en las crónicas, dada la gran sensibilidad que conservan las especies de *Brucella* a estos antibióticos (CMI < 1 μg/ml). Los tratamientos demasiado cortos (2 o 3 semanas) favorecen las recaídas, por lo que algunos autores recomiendan en la actualidad tratamientos de al menos 6 semanas, con lo que se reducen las recidivas.

Tabla 67-3. Indicaciones terapéuticas[a]

Primera elección
- Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
- Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*
- Brucelosis (asociada a gentamicina en pacientes graves)
- Granuloma inguinal *(Calymmatobacterium granulomatis)*
- Infecciones por *Chlamydia*
- *Helicobacter pylori* (más metronidazol y subsalicilato de bismuto)
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda (asociada a otros antibióticos)
- Infección por *Pseudomonas mallei* (asociada a estreptomicina)
- Infección por *Rickettsia*
- Uretritis inespecífica
- Síndrome uretral agudo
- Cólera *(Vibrio cholerae)*
- Infección por *Vibrio parahemolyticus* y *V. vulnificus*

Alternativa terapéutica

Acné intenso	Nocardia
Actinomicosis	*Pasteurella multocida*
Anthrax	*Pseudomonas pseudomallei*
Campilobacter fetus	*Treponema pallidum*
Clostridium tetani	*Ureaplasma urealyticum*
Eikenella corrodens	*Yersina pestis*
Tularemia	*Xanthomonas*
Leptospira	*Mycobacterium marinum*

Profilaxis
- Meningitis meningocócica (minociclina)
- Cirugía intestinal

[a] Modificada de Standford HC, 1995.

c) Cólera. Se administran por vía oral durante 4 días, junto con las medidas terapéuticas de rehidratación. Tienen también valor profiláctico para los familiares de los pacientes.

d) Infecciones por clamidias. Comprenden: uretritis no gonocócica, enfermedad inflamatoria pélvica, epididimitis, linfogranuloma venéreo, psitacosis, tracoma, conjuntivitis de inclusión y queratoconjuntivitis. En el *tracoma,* la dosis de doxiciclina es 2,5-4 mg/kg durante 40 días. En la *conjuntivitis de inclusión* se puede utilizar la vía tópica, 4 veces al día durante 3 semanas, pero en adultos es mejor utilizar la vía oral durante 3 semanas. En la *psitacosis,* el tratamiento es de 12-14 días.

La *Chlamydia trachomatis* a menudo es responsable, sola o asociada a otros microorganismos, de las *infecciones por transmisión sexual.* En las infecciones uretrales, intracervicales o rectales de adultos producidas por este agente, la dosis es de 500 mg cada 6 horas de tetraciclina o de 100 mg cada 12 horas de doxiciclina durante 7 días; la eritromicina es una alternativa. En la *enfermedad inflamatoria pélvica aguda* (que incluye endometritis, salpingitis, parametritis y peritonitis), *C. trachomatis* puede coexistir con otros gérmenes, como *Neisseria gonorrhoeae,* anaerobios, bacilos gramnegativos, *Mycoplasma hominis;* por ello el tratamiento exige la asociación de diversos antibióticos; uno de ellos puede ser la doxiciclina por vía IV u oral según la gravedad del cuadro, con un tiempo total de tratamiento de 14 días.

En el caso del *linfogranuloma venéreo* se administran 500 mg de tetraciclina cada 6 horas o 100 mg de doxiciclina cada 12 horas durante 14-21 días.

e) Otras infecciones por transmisión sexual. En el *granuloma inguinal* por *Calymmatobacterium granulomatis,* la administración de tetraciclina se mantiene durante 3 semanas o hasta que la lesión desaparezca.

Las infecciones *gonocócicas* actuales presentan características que obligan a modificar el tratamiento clásico: es cada vez más frecuente la existencia conjunta de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* la existencia de complicaciones graves, la presencia de gérmenes resistentes a β-lactámicos o a tetraciclinas, y resulta difícil a veces diagnosticar la infección por clamidias. En consecuencia, se recomienda cada vez más utilizar dosis únicas de β-lactámicos (v. nombres y dosis en cap. 64), seguidas de tetraciclina, 500 mg cada 6 horas, o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas, durante 7 días, en las infecciones gonocócicas uretrales, intracervicales y rectales de adultos. En el caso de gonococia con alergia a β-lactámicos, se pueden emplear también tetraciclinas, aunque algunos prefieren la espectinomicina.

En la *sífilis* de pacientes alérgicos a la penicilina, la tetraciclina se emplea a la dosis de 500 mg cada 6 horas durante 15 días si la sífilis es de menos de un año o durante 30 días si es de más de un año.

f) Infecciones por rickettsias. Son igualmente útiles las tetraciclinas y el cloranfenicol.

g) Otras infecciones. Las tetraciclinas se emplean en las neumonías atípicas producidas por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Francisella* y *Legionella* (aunque en este último caso, las tetraciclinas constituyen una alternativa a la eritromicina). Asimismo, se utilizan en la fiebre recurrente, la melioidosis (junto con cloranfenicol si la infección es grave), la peste bubónica, la enfermedad de Lyme (en adultos) y la leptospirosis.

Representan una terapéutica alternativa en el acné en su forma grave, la actinomicosis, el ántrax, la gastroenteritis provocada por *Yersinia enterocolitica y Campylobacter jejuni,* la angina de Vincent, la enfermedad de Whipple, la esprue tropical, ciertas infecciones producidas por *Listeriae y* la tularemia. En las «diarreas del viajero» sirve la doxiciclina como alternativa del cotrimoxazol; a veces se utiliza de forma profiláctica, aunque en principio no es recomendable.

En cuanto a su utilización en infecciones por protozoos véase capítulo 73.

No deben utilizarse durante el embarazo ni en niños; asimismo deben emplearse con gran precaución cuando exista insuficiencia renal, situación en la que debe considerarse la elección de la doxiciclina por ser el único fármaco de esta familia que no requiere modificación de la posología.

II. FENICOLES

1. Origen y características químicas

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloranfenicol** y el **tianfenicol,** derivados del ácido dicloroacético. El cloranfenicol posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol (fig. 67-1). El cloranfenicol se aisló inicialmente (1947) de una cepa de *Streptomyces venezuelae,* aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Ambos fármacos se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma se realiza de tal forma que impide la fijación del aminoacil ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (v. fig. 65-2).

El mecanismo de resistencia bacteriana más importante es la elaboración de enzimas inactivantes. Se trata de acetiltransferasas capaces de acetilar al cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibiótico.

Tabla 67-4. Susceptibilidad bacteriana *in vitro* al cloranfenicol

Microorganismo	Intervalo de CMI (μg/ml)
Grampositivas	
Streptococcus pyogenes	0,3-6,0
Streptococcus viridans	0,6-2,5
Streptococcus pneumoniae	1,4-4,0
Enterococcus	6,3- > 100
Staphylococcus aureus	3,1-12,5
Staphylococcus epidermidis	1,6-25
Listeria	4-16
Gramnegativas	
Haemophilus influenzae	0,1-5,0
Haemophilus spp	0,1-3,1
Escherichia coli	5- > 20
Klebsiella pneumoniae	1- > 20
Neisseria gonorrhoeae	0,5-1,5
Neisseria meningitidis	0,5-2,0
Salmonella spp	5-10
Anaerobias	
Bacteroides fragilis	0,8-12,5
Bacteroides spp	0,25-12,5
Clostridium perfringens	1,6-6,2
Fusobacterium spp	0,1-6,2
Peptococcus	0,1- > 25
Peptostreptococcus	0,2-6,2

3. Actividad antiinfecciosa

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos haya representado una merma considerable de su actividad. Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae, Salmonella, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas mallei y* la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad (tabla 67-4).

Son también habitualmente sensibles diferentes especies de *Streptococcus y Staphylococcus, Vibrio, Shigella, Actinomyces, Mycoplasma, Listeria, Chlamydia* y *rickettsias.*

Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos gramnegativos: *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa.*

4. Características farmacocinéticas

Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral, puesto que tras su absorción se alcanzan niveles plasmáticos adecuados. El cloranfenicol puede administrarse en forma de esteropalmitato, profármaco inactivo que sufre hidrólisis en el duodeno por acción de la lipasa pancreática, permitiendo la absorción del antibiótico. Ésta suele ser completa, lo que justifica que los niveles conseguidos tras la administración por esta vía sean iguales a los obtenidos tras administrar la misma dosis por vía IV. La absorción de cloranfenicol no esterificado es también completa y puede superar a la del esteropalmitato; asimismo la absorción del tianfenicol es excelente.

La difusión de estos antibióticos es muy elevada, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (60-80 % de la concentración plasmática sin relación con la inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, etc.

La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60 %) respecto al tianfenicol (5-10 %). La mayor diferencia entre ambos fármacos radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación. Así, mientras que el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración glomerular, el cloranfenicol sólo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (10 % de la dosis). El cloranfenicol se elimina a través de metabo-

lismo hepático mediado por componentes del sistema microsómico y, concretamente, mediante conjugación con ácido glucurónico por la intervención de la glucuronil-transferasa. Además sufre otras transformaciones: nitrorreducción, acetilación, etc. Los metabolitos que carecen de actividad antibacteriana son eliminados en parte por la bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La semivida de ambos fármacos es de unas 4 horas en condiciones normales, sufriendo en el caso del cloranfenicol un notable incremento en pacientes con insuficiencia hepática funcional (neonatos) y orgánica (cirrosis).

La insuficiencia renal no modifica sustancialmente la semivida del cloranfenicol, aunque ocasiona la acumulación de sus metabolitos, que pueden resultar tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad más importante del cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:

a) Depresión de la médula ósea dosis-dependiente. Esta reacción está relacionada con el efecto inhibidor directo del antibiótico sobre la síntesis mitocondrial de proteínas. Se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina.

Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dosis-dependiente y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanza concentraciones plasmáticas mayores de 25 µg/ml.

b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dosis-dependiente. Se han descrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de cloranfenicol.

Puesto que la patogénesis de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (2/semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/mm^3.

La afectación neurológica puede producirse tras la administración tópica o sistémica. En el primer caso se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. En el segundo es típica la neuropatía óptica y periférica, que suele relacionarse directamente con la dosis administrada.

El *síndrome gris* del recién nacido supuso una auténtica epidemia en los años sesenta al estar muy extendido el uso de este antibiótico en prematuros. El cuadro clínico se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevadísima tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de cloranfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología y que son debidas a la reducción de la metabolización por déficit de glucuronil-transferasa. Esta toxicidad, junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obliga a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (v. cap. 7). Si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

Al igual que otros antibióticos, el cloranfenicol puede causar alteraciones digestivas: anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal, siendo posible también las sobreinfecciones micóticas y bacterianas. Los fenómenos alérgicos son infrecuentes. El cloranfenicol produce efectos inmunodepresores, celulares y humorales, cuya trascendencia práctica no se ha evaluado. El tianfenicol participa del patrón global de toxicidad, aunque la toxicidad sobre la médula ósea es al parecer menos frecuente y grave, habiéndose descrito al menos en una ocasión aplasia medular.

Interacciones. El cloranfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsómico hepático (cit. P-450); por ello puede reducir el aclaramiento de diversos fármacos con riesgo de intoxicación si no se produce la consiguiente reducción posológica de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina A. El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol, mientras que los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden incrementarlo.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol en la terapéutica antibacteriana actual. Parece evidente que el riesgo de toxicidad sobre la médula ósea debe actuar como freno al realizar la prescripción de este fármaco, pero también resulta evidente que este antibiótico dispone de un perfil terapéutico muy interesante, en particular respecto a su actividad frente a algunas especies bacterianas problemáticas y su importantísima capacidad de penetración tisular. Por ello, este fármaco puede resultar una alternativa especialmente valiosa en determinadas enfermedades infecciosas.

a) Meningitis bacteriana. En las producidas por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, aunque en el momento

actual existen otros antibióticos eficaces con menor toxicidad (cefotaxima y ceftriaxona), el cloranfenicol continúa siendo una alternativa válida y es de elección en pacientes alérgicos a los β-lactámicos. El mismo razonamiento cabe aplicar a otras meningitis bacterianas *(Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis)* o a infecciones de otra localización (epiglotitis, neumonías, etc.) producidas por los mismos gérmenes.

b) Absceso cerebral. En terapéutica empírica constituye una alternativa válida, asociado con una penicilina o no.

c) Infecciones por anaerobios. El cloranfenicol es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides fragilis,* por lo que en este tipo de infecciones debe ser considerado junto a los restantes antibióticos eficaces: clindamicina, metronidazol, cefoxitina, cefmetazol, penicilinas antipseudomonas, etc., decidiendo su utilización obviamente de acuerdo con su farmacocinética, actividad y toxicidad.

d) Salmonelosis. El cloranfenicol continúa siendo un antibiótico de primera línea en la fiebre tifoidea, en particular en las formas más graves, pero la ampicilina, la amoxicilina, el cotrimoxazol y el mecilinam son igualmente activos, siendo preferidos por algunos autores. En el estado de portador, el cloranfenicol no debe emplearse, siendo preferibles la ampicilina o el cotrimoxazol cuando clínicamente estén indicados.

Las gastroenteritis agudas por *Salmonella* suelen ser autolimitadas y no requieren tratamiento antiinfeccioso; pero si la salmonelosis es grave o invasiva, con bacteriemia, se debe emplear cloranfenicol, ampicilina, amoxicilina o cotrimoxazol, teniéndose en cuenta la posibilidad de que se desarrollen resistencias.

e) Rickettsiosis. El cloranfenicol es una buena alternativa de las tetraciclinas en los casos en que éstas estén contraindicadas (embarazo, insuficiencia hepática, niños menores de 8 años y alergia a tetraciclinas), o si se necesita la administración intravenosa.

f) Otras infecciones. Es alternativa de las tetraciclinas en el tratamiento de: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente y tularemia; se emplea asociado a las tetraciclinas en las melioidosis. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo, tanto en administración tópica como por vía sistémica.

g) Dosificación. Debe estar dirigida a conseguir unos niveles séricos estables, con máximos entre 10 y 20 μg/ml y mínimos entre 5 y 10 μg/ml; máximos superiores a 25 y mínimos superiores a 10 μg/ml pueden ocasionar toxicidad hematológica. Como ya se ha indicado, la variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que pueden originar interacciones; en estos grupos se deben monitorizar los niveles plasmáticos.

La dosis habitual de cloranfenicol en el adulto, oral e IV, es de 50 mg/kg/día, repartida en 4 dosis; en las meningitis, 100 mg/kg/día en 4 dosis. En recién nacidos menores de 2 semanas o de peso inferior a 2 kg se utiliza una dosis de 25 mg/kg/día cada 12 horas; en niños de más de 4 semanas, 50-75 mg/kg/día repartidos en 4 dosis por vía oral o IV.

El tianfenicol se administra a dosis de 25-50 mg/kg/día en 2-3 dosis. A diferencia del cloranfenicol, debe ajustarse la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal.

III. LINCOSAMIDAS

1. Origen y estructura química

Las lincosamidas comprenden dos antibióticos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina.** La lincomicina es producida por el *Streptomyces lincolnensis.* Contienen un aminoácido unido a un aminoazúcar (fig. 67-2); la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea con mucha mayor frecuencia que la lincomicina.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las lincosamidas se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que inhiben la síntesis de proteínas, parece que inhiben la peptidil-transferasa, interfiriendo en principio la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica 50S (v. fig. 65-2). Se ha demostrado, además, en algunas especies bacterianas, como el *Bacteroides fragilis,* que la clindamicina favorece la fagocitosis.

Las resistencias a la clindamicina ocurren por mecanismos similares a los descritos para la eritromicina. La resistencia es cruzada entre ambas lincosamidas y la transferencia por plásmidos puede llevar conjuntamente la resistencia a la eritromicina.

3. Actividad antibacteriana

Tienen un espectro de acción semejante, que incluye bacterias grampositivas y bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas; no son sensibles las aerobias gramnegativas (tabla 67-5). La clindamicina es 2-4 veces más potente que la lincomicina. Su actividad se extiende sobre el estreptococo α-hemolítico y β-hemolítico, *S. pneumoniae* y *S. aureus,* aunque existen ya cepas resistentes; es también susceptible *C. diphtheriae.*

Destaca su gran actividad sobre anaerobios, incluido el *B. fragilis,* siendo también activa en infecciones por *Fusobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Bifido-*

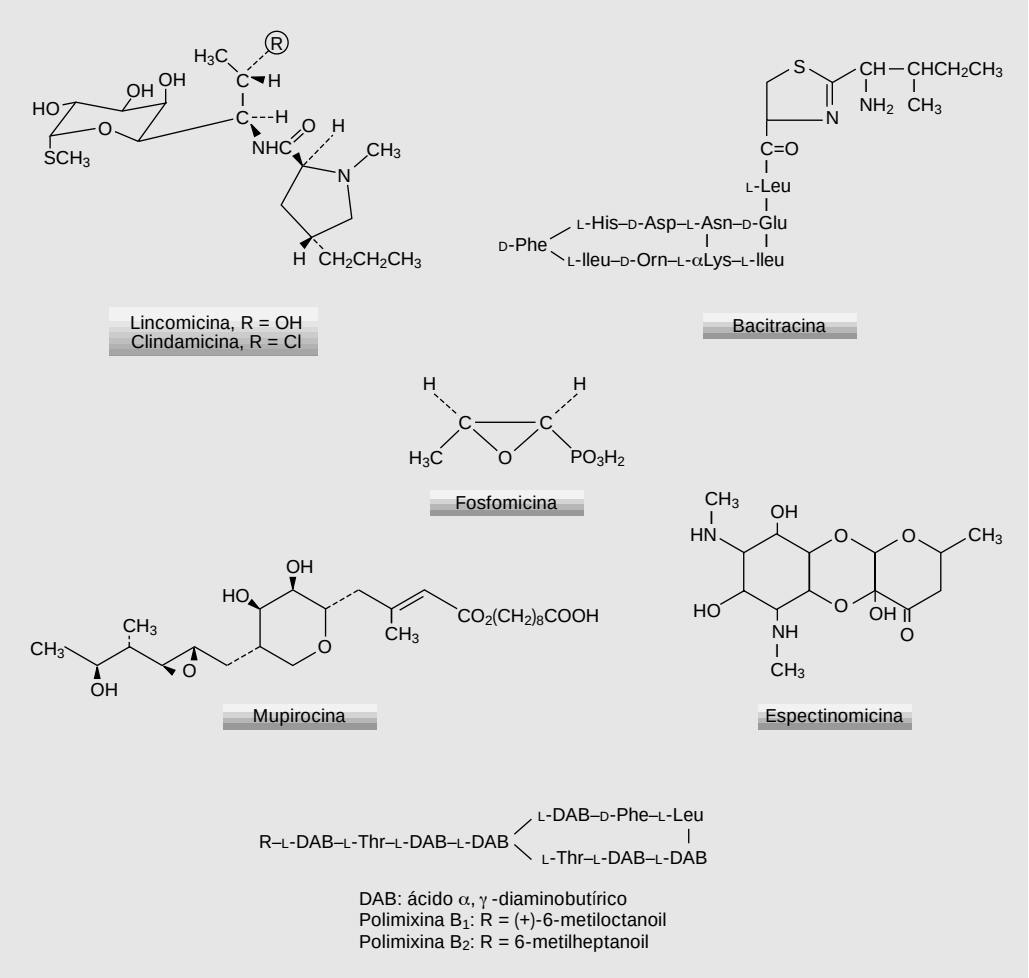


Fig. 67-2. Estructuras de las lincosamidas y otros antibióticos.

Tabla 67-5. Actividad antibacteriana de la clindamicina y el ácido fusídico

	CMI (μg/ml)	
	Clindamicina	Ácido fusídico
Gérmenes grampositivos		
Staphylococcus aureus	0,04- > 100	0,06
Staphylococcus epidermidis	0,1- > 100	—
Streptococcus pyogenes	0,02-1,0	6,8
Enterococcus faecalis	12,5- > 100	4,0
Streptococcus viridans	0,005-0,04	1,6
Streptococcus pneumoniae	< 0,002-0,04	8,6
Peptococcus	0,1-100	—
Peptostreptococcus	0,1-0,8	—
Bacillus anthracis	—	—
Clostridium perfringens	< 0,1-8,0	—
Corynebacterium diphtheriae	—	0,004
Gérmenes gramnegativos		
Haemophilus influenzae	0,4-50	—
Neisseria meningitidis	6,3-25	0,56
Neisseria gonorrhoeae	0,01-6,3	0,66
Otros gérmenes		
Mycoplasma pneumoniae	1,6-3,1	—

Tabla 67-6. Características farmacocinéticas de las lincosamidas y el ácido fusídico

Fármaco	Dosis (mg)	Concentración máxima en sangre (μg/ml)	Vida media plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Clindamicina	150 mg oral	2,5	2,4	3,4-6
	300 mg IM	4,8-6		
	600 mg IV	10		
Lincomicina	300 mg IV	8-22	4-5	13,0
Ácido fusídico	500 mg oral	14-38		

bacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium perfringens y *Clostridium tetani,* y varias especies de *Actinomyces.* Son también susceptibles la mayoría de las cepas de *Mycoplasma pneumoniae.*

4. Características farmacocinéticas

La clindamicina se absorbe bien después de su administración por vía oral (tabla 67-6); la presencia de alimentos en el estómago no modifica la absorción, que es mucho más completa que la de la lincomicina. Después de su administración oral el $t_{máx}$ es de 1 hora, alcanzando una $C_{máx}$ de 2,8 μg/ml con una dosis de 150 mg. Como en el caso de la eritromicina, existen diferentes clases de clindamicina para su administración oral. El palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina, que es la forma biológicamente activa en el suero. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina, que por vía IM alcanza una concentración máxima de 4-5 μg/ml a las 2 horas, con una dosis de 300 mg. La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en hueso y líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al SNC, pero atraviesa la barrera placentaria. La unión a proteínas es del 60-95 % y se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10 %), habiéndose detectado, tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos. La semivida de la clindamicina es de 2-2,5 horas en adultos sanos; en caso de anuria puede prolongarse hasta 6 horas, aunque si la función hepática es normal, no es necesario modificar la dosificación. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas

En general la clindamicina es un antibiótico poco tóxico. Se han descrito alteraciones locales: dolor en inyección IM y tromboflebitis cuando el fármaco se administra por vía IV. La inyección IV rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20-60 min.

También se han observado reacciones alérgicas, cuya incidencia es baja y de escasa gravedad (erupción cutánea, urticaria y, a veces, fiebre) aunque en ocasiones se han observado eritema multiforme y reacciones anafilactoides. En algunos casos puede producir alteraciones hematológicas (discrasias sanguíneas, neutropenia, trombocitopenia y agranulocitosis). Puede provocar bloqueo neuromuscular, por lo que, asociado a fármacos con el mismo efecto, puede desencadenar apnea. Aunque no se considera un fármaco hepatotóxico puede aumentar las transaminasas (GOT y GTP) con relativa frecuencia.

Los efectos adversos más importantes producidos por la clindamicina se localizan en el tracto gastrointestinal (dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea) y de ellos el más importante es la *colitis seudomembranosa.* Este cuadro, producido por *Clostridium difficile,* se asoció tradicionalmente al tratamiento con clindamicina, pero en la actualidad se sabe que puede aparecer, como toda sobreinfección, durante el tratamiento con otros antibióticos y, aunque afecta a pacientes de cualquier edad, es más frecuente en mujeres de edad avanzada. La incidencia, según algunos datos, es del 0,01-10 % y los síntomas pueden comenzar durante la primera semana de tratamiento o 4-6 semanas después de terminado éste. El cuadro cede en la mayoría de los casos sin tratamiento específico, pero los casos graves y los ancianos deben tratarse con vancomicina oral (500 mg/6 horas); como alternativas pueden emplearse metronidazol o bacitracina.

6. Aplicaciones terapéuticas

La clindamicina es uno de los antibióticos más eficaces en el tratamiento de las infecciones por *anaerobios,* aunque existen varias alternativas igualmente eficaces (cloranfenicol, cefoxitina, cefmetazol, etc.). Es una alternativa válida a las penicilinas en las infecciones por *S. aureus* (osteomielitis y artritis séptica), sobre todo en los pacientes alérgicos a penicilinas. No puede utilizarse en el absceso cerebral por *S. aureus* debido a su escasa penetración en el SNC. Está indicada, asociada a otros antibióticos, en las infecciones abdominales graves; se utiliza también asociada a otros antibióticos (generalmente aminoglucósidos) en la profilaxis quirúrgica gastrointestinal. Por último, por su espectro antibacteriano puede sustituir a la eritromicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina.

Tabla 67-7. Dosificación de las lincosamidas y el ácido fusídico

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	1-4 semanas
Clindamicina	150-450 mg/ 6 h	150-900 mg/ 6 h	2-5 mg/kg/ 6 h	2,5-10 mg/kg/ 6 h		
Lincomicina	500 mg/6-8 h	600-1.000 mg/ 8-12 h	10-15 mg/kg/ 6-8 h	2,5-5 mg/kg/ 6 h	No recomendada	
Ácido fusídico	500-1.000 mg/ 8 h	580 mg/8 h (IV)	6,6-16,6 mg/kg/ 8 h	6,6 mg/kg/8 h		

La dosis de clindamicina en el adulto es de 150-450 mg cada 6 horas, y en el niño, 10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis. Para la lincomicina, de menos utilidad, las dosis son: en adultos, 500 mg cada 6-8 horas, y en los niños, 30-60 mg/kg/día en 3-4 dosis (tabla 67-7).

IV. OTROS ANTIBIÓTICOS

1. Mupirocina

Antibiótico también denominado ácido seudomónico, posee una estructura química totalmente distinta a los restantes antibióticos, por lo que no puede ser incluido en ningún grupo (fig. 67-2). Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al competir con la isoleucina por su sitio de fijación a la enzima isoleucil-ARN-sintetasa; esta enzima cataliza la formación de isoleucil-ARN que transporta isoleucina al ribosoma para ser incorporado a la cadena de aminoácidos en crecimiento. Produce un efecto bacteriostático o, cuando se alcanzan concentraciones elevadas, bactericida.

Se administra exclusivamente por vía tópica, porque tras la administración sistémica es metabolizado casi por completo y con gran rapidez en el hígado dando lugar a la formación de un metabolito inactivo. Su absorción por la piel es muy escasa. Su actividad es mayor a pH ácido, siendo especialmente sensibles *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis,* así como estreptococos. Son también sensibles algunas bacterias gramnegativas *(E. coli, H. influenzae, N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae),* aunque se requieren concentraciones más elevadas. No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos de espectro antibacteriano similar, pero pueden desarrollarse resistencias a mupirocina cuando se utiliza en tratamientos prolongados.

El fármaco es muy útil en el tratamiento de infecciones cutáneas por gérmenes sensibles, siendo su eficacia comparable a la obtenida tras la administración oral de cloxaciclina o dicloxacilina y superior a la alcanzada con eritromicina. Sin embargo, cuando la infección es muy extensa, existe celulitis o aparecen signos sistémicos de infección, debe considerarse el tratamiento con antibióticos por vía oral o parenteral.

Aunque este antibiótico suele ser muy bien tolerado, se han descrito, en el 2 % aproximadamente de los pacientes, reacciones adversas locales (dermatitis de contacto, prurito o eritema). Si el fármaco se utiliza en el tratamiento de quemaduras infectadas, ulceraciones y otras lesiones de la piel muy extensas, existe la posibilidad de nefrotoxicidad por absorción del polietilenglicol contenido en el vehículo (excipiente).

2. Polimixinas

2.1. Origen y estructura química

Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos (fig. 67-2), con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa;* aunque se han aislado varios, sólo se utilizan la **polimixina B** y la **polimixina E** o **colistina,** porque su índice terapéutico es algo más favorable. Una unidad de polimixina B sulfato equivale a 0,1 µg de polimixina base. De la colistina (la E) se usa la sal metanosulfonato sódico o **colistimetato.**

2.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad antibacteriana *in vitro* porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana. La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

2.3. Actividad antibacteriana

El sulfato de polimixina B es ligeramente más activo y tóxico que el sulfato de colistina y mucho más que el colistimetato. Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, de las que hay que destacar la *Pseudomonas aeruginosa,* a la que inhiben a concentraciones inferiores a 8 µg/ml; son también sensibles *Salmonella, Shigella, Haemophilus, Bordetella, Pasteurella* y *Vibrio.* Suelen ser resistentes *Proteus, Providencia* y *Serratia.* Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria,* bacterias grampositivas, anaerobios y hongos.

2.4. Características farmacocinéticas

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el del prematuro y del recién nacido. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni pasan con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales; atraviesan, en cambio, la barrera placentaria. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parenteral, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía IM por ser muy dolorosa. Se emplea también en aplicación local en forma de aerosol o de soluciones tópicas o, excepcionalmente, por vía oral para infecciones intestinales (v. 2.6).

La polimixina B, a la dosis de 1,5 mg (25.000 U)/kg/día por vía IV, proporciona concentraciones de 5 µg/ml, que suelen ser activas frente al 95 % de los cultivos de *P. aeruginosa;* esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 µg/ml de colistina a la dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía IM. Puesto que se eliminan enteramente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 µg/ml que se

Tabla 67-8. Dosificación de polimixinas de acuerdo con la función renal

	Si el aclaramiento de creatinina es:			
	Normal o > 80 %	30-80 %	< 30 %	Anuria
Polimixina B sulfato	2,5-3 mg/kg/día	1.er día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg/día	1.er día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg/cada 2-3 días	1.er día: 2,5 mg/kg; después, 1 mg/kg cada 5-6 días
Colistimetato	3-5 mg/kg/día	1.er día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg/día	1.er día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg cada 2-3 días	1.er día: 2,5 mg; después, 1,5 mg/kg cada 5-7 días

mantienen hasta 2-3 días después de suspendido el antibiótico. Las semividas son 2-4,5 horas para la colistina y de 6-7 horas para la polimixina B, pero en enfermos anúricos aumentan a 48-72 horas, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 67-8).

2.5. Reacciones adversas

Las más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que han limitado notablemente sus posibilidades de aplicación. A dosis equiactivas las diferentes polimixinas producen un grado similar de toxicidad. Son infrecuentes las reacciones alérgicas.

La nefrotoxicidad es dosis-dependiente y se debe a una acción directa sobre las células de los túbulos contorneados; este efecto es potenciado por otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Aun a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos en el 20 % de los pacientes (sedimento urinario anormal, aumento de creatinina); la necrosis tubular aparece en el 1-2 %, especialmente si las dosis son excesivas en sí mismas o en función de la insuficiencia renal.

La neurotoxicidad se manifiesta en forma de parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia y confusión. Concentraciones altas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura que puede alcanzar al diafragma y provocar paro respiratorio; este bloqueo es parcialmente reversible con sales de calcio, y no con neostigmina.

2.6. Aplicaciones terapéuticas

No son antibióticos de elección en ningún caso; constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gramnegativos (*P. aeruginosa* fundamentalmente) resistentes a otros antibióticos, o en pacientes que no los toleran. Si se trata de una meningitis, la polimixina B se debe emplear por vía intratecal.

La dosis de polimixina B en adulto con función renal normal es de 1,5-2,5 mg (15.000-25.000 U)/kg/día en infusión IV. Por vía IM, 2,5-3 mg/kg/día en 4-6 dosis. Para el colistimetato, 3-5 mg/kg/día (IV o IM) en 2-3 dosis. En las meningitis, 5-10 mg al día intratecal en adultos, y 2 mg/día en niños menores de 2 años; se mantiene la dosificación durante 3-5 días, y después en días alternos durante 3 semanas. En caso de insuficiencia renal, se deben modificar las dosis según se indica en la tabla 67-8.

Se han empleado en forma de aerosoles para combatir las infecciones seudomónicas en la fibrosis quística y las bronquiectasias o para prevenirlas en las unidades de vigilancia intensiva. La solución contiene 2-10 mg/ml y se aplican 2 ml de aerosol, 6-8 veces al día, pero suelen aparecer resistencias que limitan bastante su empleo.

En forma de cremas, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales, dérmicas, oculares u óticas; con frecuencia se asocian a la bacitracina o a la neomicina.

Por vía oral se ha empleado en gastroenteritis por *E. coli,* en niños, a la dosis de 15-20 mg/kg/día en 2-3 dosis, aunque la dosis habitual por esta vía es de 3-5 mg/kg/día.

3. Bacitracina

Las bacitracinas constituyen un grupo de polipéptidos producidos por unas cepas de *Bacillus subtilis;* suelen estar mezclados en los preparados comerciales, si bien predomina la bacitracina A (fig. 67-2).

Es bactericida; actúa a nivel de membrana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglucano al impedir la regeneración del lípido transportador. Su actividad antibacteriana se centra principalmente en las bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos, *C. difficile);* son resistentes las gramnegativas, aunque muestra cierta acción frente a *Neisseria* y *H. influenzae.* Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que debe administrarse por vía parenteral si ha de actuar en infecciones sistémicas; alcanza las concentraciones máximas en 1-2 horas y mantiene niveles bactericidas durante 4-6 horas. Se distribuye a los tejidos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se elimina lentamente por filtración glomerular.

Es muy nefrotóxica, provocando necrosis glomerular y tubular. Por vía IM es muy dolorosa. En uso tópico puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

En la práctica, su empleo se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares de origen estafilocócico y estreptocócico, debido a su fuerte toxicidad. Por vía oral puede ser útil en colitis seudomembranosa por *C. difficile* como alternativa a la vancomicina.

En pomadas, la bacitracina se aplica a la concentración de 500 U/g, y en solución a la concentración de 10.000 U/ml. Por vía IM, la dosis es de 900 U/kg/día en niños de menos de 2,5 kg, divididas en 2-3 dosis. Por vía oral en la colitis seudomembranosa, 25.000 U 4 veces al día durante 7-10 días.

4. Espectinomicina

Es un antibiótico aminociclitol (fig. 67-2) producido por *Streptomyces spectabilis.* Aunque no es un aminoglucósido, ya que no contiene un aminoazúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido; actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma, donde probablemente inhibe la etapa de la traslocación en la síntesis de proteínas, quizá porque interfiera en el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S del ribosoma.

Aunque su espectro se extiende a varias bacterias grampositivas y gramnegativas, en la práctica queda limitado a la *N. gonorrhoeae* (CMI menor de 15 μg/ml), tanto a las cepas que producen β-lactamasa como a aquellas en las que la resistencia es de origen cromosómico; las demás bacterias sensibles a la espectinomicina suelen adquirir resistencia con facilidad. También los gonococos pueden desarrollar resistencias, pero en la clínica este fenómeno es todavía poco frecuente. Debe tenerse en cuenta que la espectinomicina no es eficaz frente a *Chlamydia* y *Treponema,* gérmenes de transmisión sexual; por eso sólo se empleará en las infecciones gonocócicas no complicadas.

Se absorbe mal en el tubo digestivo. En aplicación IM se alcanza el nivel máximo en 1 hora, y a las 8 horas los niveles medios son aún de 16 μg/ml tras una dosis de 2 g. El 80 % se elimina sin metabolizar por vía urinaria, alcanzando en orina concentraciones de 1.000 μg/ml; la semivida es de 1-3 horas cuando la función renal es normal, o mayor si

está alterada. Difunde mal a la saliva, razón por la que no es útil en las gonococias faríngeas.

Es poco tóxica; se han descrito molestias digestivas diversas, prurito, urticaria, escalofríos, y algún caso aislado de anafilaxia.

Se emplea sobre todo en la gonorrea anogenital no complicada, cuando el germen es sensible a la espectinomicina y no a los β-lactámicos, o el paciente es alérgico a éstos. La tetraciclina es otro antibiótico recomendado en estos casos, pero hay que tener presente que no se debe utilizar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 8 años, ni en la gonococia anorrectal frecuente en varones homosexuales; la espectinomicina, por lo tanto, cubre mejor a estos grupos, siempre que la gonococia no se acompañe de otras infecciones.

En la gonorrea la dosis en adultos es de 2 g en dosis única, o 4 g en regiones con alto índice de resistencias; en niños con menos de 45 kg, 40 mg/kg en dosis única. En las infecciones gonocócicas diseminadas, 2 g cada 12 horas durante 3 días.

5. Fosfomicina

Descubierto inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces,* en la actualidad se obtiene por síntesis. Es una pequeña molécula (ácido *cis*-1,2-epoxipropilfosfónico; fig. 67-2), caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral) y la sódica es soluble (vía parenteral).

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana (v. fig. 64-5). Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse a la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y, posteriormente, UDP-N-acetilmurámico. La fosfomicina compite con el PEP e inhibe a la transferasa responsable de la asociación del PEP con la N-acetilglucosamina. Para poder actuar, la fosfomicina ha de ser transportada al interior de las bacterias por sistemas que requieren α-glicerofosfato y glucosa-fosfato.

El espectro antibacteriano es moderadamente amplio, si bien dentro de él existen cepas muy resistentes, pudiéndose originar la resistencia en el curso del tratamiento. De acuerdo con sus CMI *in vitro,* muestra buena actividad frente a *E. coli, Salmonella, Shigella, Neisseria* y *S. aureus;* su actividad es moderada o inconstante (por la frecuencia de resistencias) frente a *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia marcescens* y *S. pneumoniae.* No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos.

Por vía oral se absorbe el 30-40 %; con 2 g, el $t_{máx}$ es de 4 horas y la $C_{máx}$ de unos 7 μg/ml. Por vía IM el $t_{máx}$ es de 1 hora y la $C_{máx}$ alcanza valores 3-5 veces mayores que por vía oral. Puede administrarse en infusión IV a razón de 500 mg/h, produciendo niveles constantes de 60 μg/ml. Difunde muy bien a los tejidos, pasa moderadamente la barrera hematoencefálica y llega al feto y el líquido amniótico. Se elimina casi entera y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración, concentrándose en orina (300-500 μg/ml) después de una dosis oral. La semivida es de 1,5-2 horas.

La toxicidad es escasa: reacciones gastrointestinales y ligero aumento de transaminasas.

La principal aplicación terapéutica es en las infecciones urinarias por gérmenes sensibles; la dosis es de 500 mg cada 6 horas. Por vía parenteral puede ser alternativa en infecciones de otros órganos, pero debe tenerse en cuenta la facilidad con que pueden aparecer resistencias en régimen de monoterapia. La dosis por vía IM es de 1 g cada 8 horas, y por vía IV 2-4 g cada 6-8 horas.

6. Ácido fusídico

Es producido por el hongo *Fusidium coccineum;* tiene estructura esteroidea relacionada con la cefalosporina P. Su actividad antibacteriana se limita, casi exclusivamente a las bacterias grampositivas (tabla 67-5), siendo útil en particular en las infecciones por *S. aureus,* incluidas las cepas productoras de penicilinasa y las resistentes a la meticilina. A diferencia de las cefalosporinas, actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, por interferir el factor G implicado en los procesos de traslocación.

Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en el 97 % y se distribuye con facilidad a los tejidos y líquidos orgánicos, incluidas las colecciones purulentas; pasa con dificultad la barrera hematoencefálica. Es metabolizado parcialmente, pero se elimina sobre todo por bilis y heces y en muy escaso grado por la orina (tabla 67-6).

Su toxicidad es escasa; puede producir algunas molestias gástricas o diarrea y, en ocasiones, erupción dérmica.

El ácido fusídico es una alternativa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos, si bien es preferible no emplearlo solo para evitar la aparición de resistencias a él. La dosificación está indicada en la tabla 67-7.

BIBLIOGRAFÍA

Ambrose PJ. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 222-238.

AMA *Drug Evaluations,* 6.ª ed. American Medical Association. Filadelfia: WB Saunders, 1986.

Anónimo. Recurrent staphylococcal furunculosis. *Lancet* 1985; 2 (8446): 81-82.

Ball AP. Clindamycin in 1980s. *J Antimicrob Chemother* 1981; 7(supl A): 81-84.

Bartlett JG. Chloramphenicol. *Med Clin North Am* 1982; 66: 9l-102.

Cunha B. Tetracyclines. *Med Clin North Am* 1982; 66: 293-302.

Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1134-1136.

Garnier R, Castot A, Louboutin P, Muzard D, Conso F. Intolerance à la minocycline: A propos d'une épidémie de troubles vestibulaires. *Thérapie* 1981; 36: 313-317.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. *Antimicrob Ag Chemother* 1988; 32: 1710-1719.

Hook EW, Homes FK. Gonococcal infections. *Ann Intern Med* 1985; 102: 229-243.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral Ph, Mery JPh. Oto-toxicité de l'èrythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Thérapie* 1980; 35: 365-367.

Kramer WG. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. J *Clin Pharmacol* 1984; 24: 181-186.

Kucers A. Chloramphenicol, erithromycin, vancomycin, tetracyclines. *Lancet* 1982; 2: 425-430.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Ag Chemother* 1983; 23:545.

Neu HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl A): 1-9.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 81-88.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia coli* that is highly resistant to erythromycin. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 1354-1357.

Oleske JM. Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(supl C): 1-124.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 193-214 y 261-282.

Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Sant Aubert B, Mourad D, Maurel P. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (Cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Disposit* 1990; 18: 595-606.

Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J *Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 89-100.

Ristuccia AM. Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. *Therap Drug Monitor* 1985; 7: 159-167.

Ryan TJ. Current management of leg ulcers. *Drugs* 1985; 30: 461-468.
Saivin S, Hovin G. Clinical pharmacokinetics of doxicicline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 355-366.
Shalit I, Marks MI. Chloramphenicol in the 1980s. *Drugs* 1984; 28: 281-291.
Simon C, Stille W, Perea EJ, eds. Tetraciclinas. En: *Manual de terapéutica antimicrobiana.* Barcelona: Salvat Editores, 1987.
Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Slocombe B, White AR. Antibacterial activity of Mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 27(4): 495-498.
Toscano, WA, Storm DR. Bacitracin. *Pharmacol Ther* 1982; 16: 199-210.
Timbrell JA. Drug hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 3-14.
Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. *Drugs* 1986; 31: 52-63.
Wallace DC. Assignment of the chloramphenicol resistance gene to mitochondrial deoxyribonucleic acid and analysis of its expression in cultured human cells. *Mol Cell Biol* 1981; 1: 697-710.
Watanakunakorn Ch, Glotzbacker Ch. Effects of combinations of clindamycin with gentamicin, tobramycin and amikacin against Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1990; 6: 785-791.
Véanse también referencias del capítulo 63.

68

Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína

J. R. Azanza, B. Sádaba y *A. Mediavilla*

I. QUINOLONAS

1. Estructura química y clasificación

Desde la aparición del primer miembro de este grupo en 1962, el **ácido nalidíxico,** obtenido por síntesis a partir de la cloroquina, su importancia ha ido aumentando de forma paralela al descubrimiento o síntesis de nuevos compuestos: **ácido oxolínico, ácido piromídico, cinoxacino** y **ácido pipemídico.** Todos ellos tienen un espectro dirigido hacia bacilos gramnegativos y se han utilizado preferentemente como antisépticos urinarios, intestinales y biliares. En 1973 apareció la primera quinolona con un átomo de flúor: la **flumequina,** pero es en 1978 cuando se inicia la era de las quinolonas fluoradas con la síntesis del **norfloxacino** y otros numerosos compuestos (tabla 68-1). Todos ellos se caracterizan por poseer un amplio espectro que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias, y por estar dotados de propiedades farmacológicas que los hacen útiles para el tratamiento de infecciones sistémicas.

La estructura química está basada en el anillo 4-oxo-l,4-dihidroquinoleína, del que derivan 4 grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) según las distintas sustituciones por nitrógeno en los diferentes átomos: posiciones 1 y 8 para la naftiridina, 1 y 2 para las cinolinas, 1 para la quinoleína y 1, 6 y 8 para la piridopirimidina (fig. 68-1). Las mayores ventajas conseguidas en cuanto a la actividad y el espectro de la molécula se deben a la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperacínico heterocíclico en el 7, que aumentan la actividad antibacteriana y su espectro frente a bacterias grampositivas, *Pseudomonas,* enterobacterias, etc.

Atendiendo a su estructura química se clasifican en diversos grupos, como se indica en la tabla 68-1, pero existe otro tipo de clasificación, semejante a la utilizada con las cefalosporinas, que las subdivide en dos generaciones. En

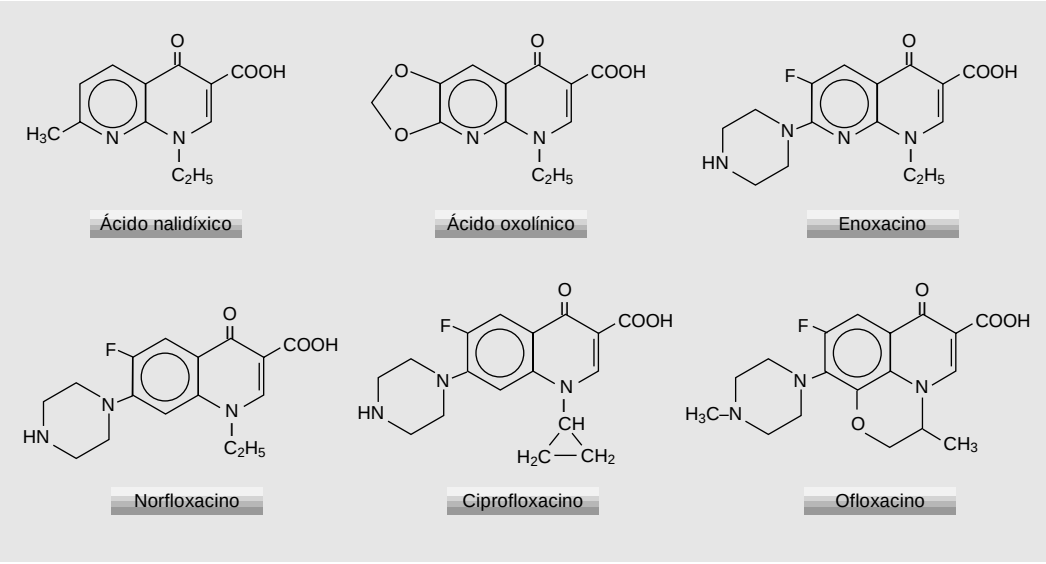


Fig. 68-1. Estructura química de quinolonas.

Tabla 68-1. Clasificación de las quinolonas

1. Derivados de la naftiridina
   - No fluoradas
     - Ácido nalidíxico
   - Fluoradas
     - Enoxacino
     - Tosufloxacino
2. Derivados de la cinolina
   - Cinoxacino
3. Derivados de la piridopirimidina
   - Ácido pipemídico o piperámico
   - Ácido piromídico
4. Derivados de la quinoleína
   - No fluorados
     - Ácido oxolínico
     - Acrosoxacino (rosoxacino)
     - Droxacino
     - Miloxacino
     - Tioxacino
   - Fluorados
     - Monofluorquinolonas
       - Amifloxacino
       - Ciprofloxacino
       - Flumequina
       - Irloxacino o pirfloxacino
       - Levofloxacino
       - Norfloxacino
       - Ofloxacino
       - Pefloxacino
     - Difluorquinolonas
       - Difloxacino
       - Lomefloxacino
       - Sparfloxacino
     - Trifluorquinolonas
       - Fleroxacino
       - Temafloxacino
       - Tosufloxacino

la primera generación se incluyen las quinolonas de espectro reducido (derivados de naftirina, cinolina, piridopirimidina, quinolonas no fluoradas y flumequina), mientras que en la segunda se incluyen las restantes quinolonas fluoradas de amplio espectro.

2. Mecanismo de acción

Esencialmente, este grupo de quimioterápicos producen un efecto bactericida. Penetran en la bacteria a través de las porinas, no afectándoles la integridad de la pared celular. Una vez dentro de la célula actúan inhibiendo una enzima que prepara el ADN para la transcripción, la ADN-girasa (por ello se las denomina «inhibidores de la girasa»). Esta enzima está compuesta de cuatro subunidades (dos subunidades A y dos B) y es la responsable del enrollamiento de las bandas de ADN.

Las quinolonas actúan interfiriendo en la síntesis del ADN al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP y catalizada por la girasa; esta enzima es también responsable de otras actividades necesarias para la integridad del ADN, como son la unión y separación de las bandas que lo componen y la hidrólisis del ATP, que por lo tanto también serán alteradas.

Las quinolonas, además, a concentraciones mayores que las necesarias para inhibir la ADN-girasa pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa y cuyo papel es también de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN. Recientemente se ha comprobado la acción del ácido oxolínico y el norfloxacino sobre la topoisomerasa IV de *E. coli.* La acción inhibidora sobre la topoisomerasa II de las células eucariotas, relacionada sobre todo con nuevos derivados, podría asociarse con una potencial actividad antitumoral (v. cap. 61).

Estos fármacos no modifican la estructura de los cromosomas humanos, ya que la topoisomerasa II de las células humanas está formada únicamente por dos subunidades en lugar de cuatro.

La acción bactericida se observa principalmente en el caso de las fluorquinolonas, siendo además bifásica: para cada quinolona existe una concentración bactericida máxima por encima de la cual la actividad disminuye, pero que vuelve a aumentarse si se incrementa más la concentración. Esta característica parece que se explica por el hecho de que con ciertas concentraciones la acción bacteriostática impide la síntesis de proteínas que participan en la acción bactericida.

También disminuye la actividad bactericida si previamente se ha inhibido la síntesis de proteínas en las bacterias; por ello, no es recomendable su utilización conjunta con sustancias que inhiban la síntesis proteica o el ARN bacteriano (rifampicina y cloranfenicol) ya que puede reducirse de forma significativa la actividad bactericida.

3. Actividad antibacteriana

Presentan un espectro antibacteriano dirigido principalmente contra las bacterias gramnegativas, pero los nuevos compuestos 4-quinolónicos actúan también frente a bacterias grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias.

Los primeros componentes de esta familia antimicrobiana, o quinolonas de primera generación, tienen un espectro que incluye sólo a los bacilos gramnegativos pertenecientes al grupo de las enterobacterias.

Las modernas 4-fluorquinolonas tienen un espectro más amplio: *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria,* varios *Staphylococcus* (incluyendo cepas productoras de β-lactamasas), *Streptococcus, Acinetobacter, Gardnerella vaginalis, Legionella, Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes, Chlamydia* y *Mycoplasma* (tabla 68-2).

Las fluorquinolonas son también activas sobre micobacterias. Ciprofloxacino, ofloxacino y sparfloxacino son

Tabla 68-2. CMI de las principales quinolonas (μg/ml)

Microorganismo	NAL	NOR	CIP	OFL	ENO	PFL	FLE	LOM
Acinetobacter spp	128	8	1	0,5	8	1	2	4
Aeromonas spp	4	0,03	0,007	0,06	0,03	0,06	0,03	0,06
Bacteroides fragilis	> 128	128	8	8	64	16	4	16
Campylobacter jejuni	16	1	0,25	0,5	1	1	0,5	—
Clostridium spp	> 128	64	8	16	64	4	16	16
Enterococcus faecalis	> 128	4	1	4	16	4	8	8
Escherichia coli	4	0,12	0,06	0,12	0,12	0,25	0,12	0,12
Enterobacter spp	8	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25
Haemophilus influenzae	1	0,12	0,01	0,03	0,06	0,06	0,12	0,06
Klebsiella spp	4	0,12	0,03	0,12	0,25	0,5	0,12	0,25
Legionella spp	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,25
Listeria spp	> 128	16	1	16	16	—	4	16
Morganella spp	8	0,06	0,01	0,12	0,25	0,25	0,06	0,12
Mycobacterium tuberculosis	> 128	4	0,5	2	4	8	—	—
Neisseria meningitidis	2	0,03	0,007	0,01	—	0,03	—	—
Proteus spp	4	0,03	0,01	0,06	0,03	0,12	0,12	0,25
Providencia spp	8	0,12	0,03	0,12	0,12	1	0,12	0,12
Pseudomonas spp	—	2	0,5	4	8	8	8	4
Salmonella spp	4	0,06	0,007	0,12	0,12	0,12	0,007	0,12
Serratia spp	> 128	0,25	0,12	0,5	0,5	1	0,12	2
Shigella spp	2	0,01	0,007	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Staphylococcus spp	128	2	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1
Streptococcus pneumoniae	> 128	8	2	4	4	4	8	4
Yersinia enterocolítica	—	0,06	0,007	0,06	0,12	0,12	0,12	0,12

NAL: ácido nalidíxico; NOR: norfloxacino; CIP: ciprofloxacino; OFL: ofloxacino; ENO: enoxacino; PFL: pefloxacino: FLE: fleroxacino; LOM: lomefloxacino.

activos sobre *Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum M. kansaii* y algunas cepas de *M. chelonae;* en general su actividad es reducida sobre *M. avium-intracellulare* (v. cap. 69). La duración del efecto postantibiótico para las quinolonas varía entre 1 y 2 horas, aumentando con el incremento de la concentración plasmática y el tiempo de exposición a estos antibióticos.

4. Resistencia bacteriana

Las resistencias que presentan las bacterias frente a este grupo de quimioterápicos son cruzadas entre las de la primera generación y parece serlo también entre las fluorquinolonas entre sí. Pero no parece que exista resistencia cruzada entre ambos grupos ni con otros quimioterápicos y antibióticos.

Las quinolonas de primera generación presentan resistencias de tipo cromosómico que se deben a impermeabilidad o a mutación de la enzima sobre la que actúan. Existe resistencia cruzada entre los ácidos nalidíxico, oxolínico y piromídico, aunque muchas cepas continúan siendo sensibles al pipemídico por no afectar a este último la impermeabilidad de los otros. En la práctica clínica se han observado resistencias en un solo escalón que al parecer se debe a la utilización de dosis insuficientes.

En las quinolonas de segunda generación, las resistencias por plásmidos son raras. Las más importantes clínicamente son de tipo cromosómico, debidas a modificación enzimática de la subunidad A de la girasa o a la impermeabilidad probablemente originada por modificarse los lipopolisacáridos de la pared celular de la bacteria, con lo que se alterarían las porinas e impedirían la entrada en la bacteria del quimioterápico. Las resistencias por alteraciones de la permeabilidad son más frecuentes en el caso de *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas.*

Con la comercialización y el uso probablemente abusivo de las modernas fluorquinolonas se ha observado un notable incremento de las resistencias, especialmente en bacilos gramnegativos. Esta situación obliga a considerar de forma muy rigurosa las indicaciones de estos quimioterápicos.

5. Características farmacocinéticas

Las quinolonas de primera generación se caracterizan por presentar todas ellas buena absorción tras su administración oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 80 % (tabla 68-3). También las fluorquinolonas se absorben bien por vía oral, alcanzando su $T_{máx}$ al cabo de 1-3 horas; pero existen diferencias entre ellas respecto a su velocidad de absorción y al porcentaje de dosis absorbida (tabla 68-3). Aunque la presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral de las quinolonas en general, puede retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. La absorción oral de levofloxacino es prácticamente

Tabla 68-3. Datos farmacocinéticos de las quinolonas

	Fracción de absorción (%)	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	V_d (l/kg)	Eliminación	
					Orina (%)	Heces (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80	5
Ciprofloxacino	60-85	3,5-4,5	19-43	2-3	40-60	15-20
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-72	18
Fleroxacino	> 90	10	32	> 1	85	3
Levofloxacino	100	6-8	24-38	1,1	80	—
Norfloxacino	35-45	4	14	1,7-2	30-50	30
Ofloxacino	85-95	7	8-30	1,3-1,8	70-90	4
Pefloxacino	95	12	25	1,2-1,9	50-70	8-20
Sparfloxacino	90	15-20	40	3,6	40	50-55

completa, por lo que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración oral son similares a las logradas tras la administración intravenosa. La absorción oral es interferida por las sales de aluminio o magnesio, por lo que deben administrarse en tiempos diferentes.

Las antiguas quinolonas alcanzan niveles plasmáticos insuficientes y de corta duración, por lo que no son eficaces para el tratamiento de infecciones sistémicas. Las concentraciones que alcanzan en tejidos y fluidos orgánicos son, excepto en riñón y orina, pequeñas e inferiores a las obtenidas en sangre.

El escaso porcentaje de unión a proteínas que presentan la mayoría de las fluorquinolonas, el bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen su transporte al territorio extravascular, alcanzando concentraciones incluso superiores a las plasmáticas en muchos tejidos (mucosa bronquial y gástrica, riñón, pulmón y líquido sinovial); la concentración que logran en esputo, piel, músculo, útero o saliva es superior al 50 % de la plasmática, siendo sólo inferiores las concentraciones en LCR, grasa y ojo. Probablemente como consecuencia de la concentración que las fluorquinolonas alcanzan en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, en los tejidos infectados estos antibióticos se encuentran en niveles que superan los plasmáticos y los de los mismos tejidos en condiciones normales.

Las fluorquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se eliminan por la leche, por lo que deben evitarse durante la lactancia.

Existen diferencias notables en el grado de metabolismo hepático que sufren las fluorquinolonas: ofloxacino y sparfloxacino son prácticamente eliminadas sin modificar por la orina. Sin embargo, el pefloxacino es transformado en derivados con actividad antibacteriana reducida. Ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, lomefloxacino y norfloxacino se eliminan parcialmente por metabolismo hepático y parcialmente por el riñón. En el hígado, la biotransformación ocurre fundamentalmente por reacciones de oxidación en las que intervienen enzimas del sistema citocromo P-450. Tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar pueden encontrarse en la orina y en la bilis; algunos sufren circulación enterohepática, encontrándose en las heces en concentraciones elevadas.

El aclaramiento renal del norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino y lomefloxacino ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. El 15 % aproximadamente de la dosis de ciprofloxacino administrada por vía intravenosa se elimina por secreción transintestinal.

La semivida de eliminación varía, oscilando para las fluorquinolonas entre 4 y 14 horas; para el ciprofloxacino, el ofloxacino, el norfloxacino y el enoxacino es de 5-7 horas, mientras que para el pefloxacino alcanza unas 12 horas aproximadamente. Las fluorquinolonas son poco dializables. La insuficiencia renal prolonga la semivida de eliminación, siendo necesario en ocasiones reducir la dosis o ampliar el intervalo de administración (tabla 68-5).

Pero las importantes diferencias existentes en los mecanismos de excreción utilizados por las diferentes quinolonas explican el hecho de que no se pueda generalizar al tratar de la potencial modificación de las dosis en la insuficiencia renal. Se requiere una reducción de la dosis habitual a la mitad o duplicar el intervalo entre dosis, cuando ClCr < 50 ml/min para ofloxacino; norfloxacino, ciprofloxacino, enoxacino y lomefloxacino sólo necesitan modificación de la dosis en los pacientes con ClCr < 30 ml/min y no requieren modificación ácido nalidíxico y pefloxacino. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal reducen poco la concentración plasmática de las quinolonas (máximo: 28 % para perfloxacino).

6. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia general de efectos adversos es baja (8-10 %) y en su mayoría de carácter leve. Todas las quinolonas, tanto las de primera como de segunda generación, pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucopenia, eo-

sinofilia o trombocitopenia. Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de depresión medular. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) pueden producir hemólisis y anemia. En ocasiones incrementan las cifras de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

A nivel renal pueden originar aumento de la creatinina sérica. Las fluorquinolonas además pueden producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestesias (principalmente, en enfermos predispuestos). Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de hipertensión intracraneal en niños pequeños. También pueden provocar reacciones alérgicas, como prurito, urticaria y fotosensibilidad. Se han observado asimismo alteraciones visuales, más frecuentes con el ácido nalidíxico, que en ocasiones puede producir visión borrosa, diplopía, fotofobia y anomalías en la percepción del color o de la acomodación.

En animales de laboratorio se ha puesto de manifiesto su acumulación en el cartílago articular. Recientemente se han descrito algunos casos de artropatía al parecer relacionada con la administración de alguna quinolona, hecho que podría confirmar la toxicidad articular observada en animales. Por lo tanto, su uso debe evitarse en las siguientes situaciones: en niños y adolescentes por encontrarse en período de crecimiento, en el embarazo (principalmente, durante el primer trimestre y último mes), insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, ancianos y pacientes con lesiones en el SNC (por estar más predispuestos a presentar alteraciones neurológicas) y, por último, en pacientes con antecedentes de sensibilización.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones entre quinolonas y otros fármacos (tabla 68-4), existiendo diferencias significativas entre los diferentes derivados: *a)* el enoxacino, el ciprofloxacino y el pefloxacino reducen el aclaramiento de teofilina entre el 20 y el 50 %, aumentando en consecuencia sus niveles plasmáticos y su toxicidad; sin embargo, el norfloxacino, el ofloxacino y el ácido nalidíxico no producen este efecto; *b)* el enoxacino reduce también el aclaramiento de cafeína, warfarina y antipirina, y *c)* aunque no existen datos concluyentes sobre la interacción ciclosporina-fluorquinolonas, se ha descrito un aumento en los niveles plasmáticos de ciclosporina tras la administración simultánea de ciprofloxacino.

El incremento en los niveles plasmáticos de estos fármacos puede explicarse por una inhibición de tipo competitivo producida por un metabolito formado, 4-oxoquinolona, sobre el sistema citocromo P-450 en el hígado.

Además, los antiácidos que contienen sales de magnesio y aluminio reducen la absorción de quinolonas; probablemente, los antagonistas H_2 producen un efecto similar.

Tabla 68-4. Interacciones más importantes de las quinolonas

1.er Fármaco	2.º Fármaco	Efecto
Ácidos nalidíxico, oxolínico, pipemídico y piromídico	Alcalinos	Incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas
Ácido nalidíxico	Anticoagulantes (warfarina)	Incremento de la warfarina libre Mayor efecto anticoagulante
Quinolonas orales	Hidróxido de aluminio o magnesio	Disminuye la absorción de quinolonas
	Metoclopramida	↑ Motilidad intestinal, ↓ tiempo de vaciado del estómago, ↑ $t_{máx}$
	Probenecida	↓ Excreción, ↑ semivida
Ácido pipemídico Enoxacino Ciprofloxacino	Teofilina	↓ Aclaramiento teofilina, ↑ semivida

7. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación de las quinolonas y su modificación por insuficiencia renal se resumen en la tabla 68-5.

7.1. Quinolonas de primera generación

Estas quinolonas, dadas sus características farmacológicas, están indicadas únicamente en el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario producidas por gérmenes sensibles. Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden utilizarse también para el tratamiento de infecciones intestinales (disentería bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *Escherichia coli)* o para erradicar portadores. Mención aparte merece el acrosoxacino, cuya indicación se dirige al tratamiento de infecciones por gonococo y *Haemophilus ducreyi.*

7.2. Fluorquinolonas

El norfloxacino se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias, pero sus aplicaciones se amplían a infecciones intestinales (disentería bacilar y salmonelosis), infecciones biliares, profilaxis de la diarrea de los viajeros y descontaminación intestinal en inmunodeprimidos.

Las restantes fluorquinolonas, gracias a su amplio espectro antibacteriano, gran difusión tisular (concentraciones elevadas en tejidos pulmonares, bronquial, óseo, etc.), semivida prolongada, buena absorción oral y resistencia no cruzada con otros antibióticos, pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio número de enfermedades infecciosas, preferentemente en pacientes hospitalizados. Sus indicaciones más importantes son las siguientes:

Tabla 68-5. Dosificación y principales indicaciones de las quinolonas

Quinolonas	Dosis	Insuficiencia renal		
		Leve	Moderada	Grave
Ácido nalidíxico	1 g/6 h oral	—	—	No usar
Ácido oxolínico	750 mg/12 h oral			
Ácido piromídico	1,5-3 g/día en 3-4 tomas			
Ácido pipemídico	400 mg/12 h			
Acrosoxacino	Gonococia 300 mg oral dosis única (en ayunas) Chancro blanco 150 mg/12 h × 3 días			
Cinoxacino	500 mg/12 h	250 mg/8 h	250 mg/12 h	250 mg/24 h
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral 200-300 mg/12 h IV	—	—	250-750 mg/24 h
Levofloxacino	500 mg/24 h oral, IV			
Fleroxacino	200-400 mg/24 h	—	—	—
Norfloxacino	400 mg/12 h	—	—	400 mg/24 h
Lomefloxacino	400 mg/12-24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/48 h	1/2 DN[a]/72 h
Ofloxacino	100-300 mg/12 h o 400 mg/día oral 400 mg/12 h oral	DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/4 DN[a]/24 h
Pefloxacino[b]	400 mg/8-12 h oral, IV	—	—	—
Sparfloxacino	200-400 mg/24 h	—	—	200 mg/48 h

[a] DN: dosis normal.
[b] Es preciso ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática.

a) Infecciones urinarias. Constituyen una de las principales indicaciones de este grupo de antibióticos, pero es necesario considerar diferentes tipos de enfermedades:

α) Cistitis aguda no complicada. El uso de fluorquinolonas debe evitarse, por existir otras alternativas válidas, para evitar el desarrollo de resistencias.

β) Pielonefritis aguda no complicada. Aunque también en este caso existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser válidas (muchos β-lactámicos, excepcionalmente aminoglucósidos), las fluorquinolonas pueden ser utilizadas, sobre todo si el paciente tolera la vía oral y no existe ninguna contraindicación

γ) Infecciones urinarias complicadas. Constituyen una indicación para la administración de fluorquinolonas siempre que el microorganismo responsable sea sensible o se produzca una buena evolución clínica después de iniciado el tratamiento; en este caso puede ser necesario recurrir a asociaciones de antibióticos.

δ) Uretritis. A pesar de la creciente disminución en la sensibilidad del gonococo a las fluorquinolonas, la uretritis gonocócica suele evolucionar favorablemente tras una dosis única de cualquiera de los derivados (ofloxacino, p. ej., que presenta además una actividad similar a doxiciclina sobre clamidias).

ε) Prostatitis. La dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de antibiótico en próstata y la mayor facilidad con que las fluorquinolonas difunden, obligan a considerar este grupo de antibióticos en el tratamiento de la prostatitis.

b) Infecciones respiratorias *(H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, P. aeruginosa),* sobre todo las producidas por bacilos gramnegativos o por microorganismos multirresistentes. Son especialmente útiles para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística e infecciones recurrentes en los que los principales responsables sean bacilos gramnegativos. Asimismo, el ciprofloxacino y el ofloxacino podrían ser útiles para el tratamiento de infecciones producidas por *Legionella.* En neumonías no aspirativas por bacterias aerobias gramnegativas es muy útil el ciprofloxacino.

c) Infecciones gastrointestinales, incluyendo las causadas por *Salmonella, Shigella, E. coli* y *Campylobacter.*

d) Infecciones osteoarticulares: gracias a su excelente penetración en el hueso se han utilizado con éxito en el tratamiento de osteomielitis crónica producidas principalmente por bacterias gramnegativas.

e) Infecciones ginecológicas (anexitis, endometritis y salpingitis); en estos casos deben asociarse a metronidazol dada su poca actividad frente a anaerobios, sobre todo *Bacteroides fragilis.*

f) Otras infecciones: piel y tejidos blandos, biliares, septicemias, ORL, etc.

g) Profilaxis: en *inmunodeprimidos,* por su amplio espectro de actividad bacteriana, aunque con frecuencia se requiere la asociación con otros antibióticos (glucopéptidos fundamentalmente). En la *meningitis meningocócica,* en pacientes mayores de 14 años, en la que ha demostrado una eficacia similar a rifampicina, tras la administración de una sola dosis de 750 mg.

En todo caso, la gran eficacia de estos fármacos y la comodidad que proporciona su uso oral no deben permitir que su prescripción se extienda a cualquier tipo de enfermedad infecciosa bacteriana, más aún cuando algunas bacterias han mostrado gran facilidad para desarrollar de forma rápida mecanismos de resistencia. Las modernas fluorquinolonas son demasiado imprescindibles para algunos pacientes como para permitir que su uso irracional pueda incidir de forma negativa en su actividad.

Como norma general, y quizá con la excepción de las infecciones del tracto urinario, estos fármacos deberían restringirse a aquellas situaciones en las que: *a)* la bacteria presente multirresistencia, *b)* la infección se localice en tejidos poco asequibles a otros fármacos o *c)* existan contraindicaciones para utilizar otros antibacterianos. Sólo mediante el seguimiento de este tipo de criterios será posible continuar incluyendo estos quimioterápicos, a lo largo del tiempo, entre los antibacterianos de amplio espectro.

II. SULFAMIDAS

Son quimioterápicos sintéticos derivados de la para-aminobencenosulfonamida (sulfanilamida), caracterizados por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2) (fig. 68-2). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. Del gran número de sulfamidas existente, sólo unas pocas son utilizadas hoy en la práctica médica. Es frecuente clasificarlas según sus características farmacocinéticas, las cuales condicionan en gran medida su uso (tabla 68-6).

1. Mecanismo de acción

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático.

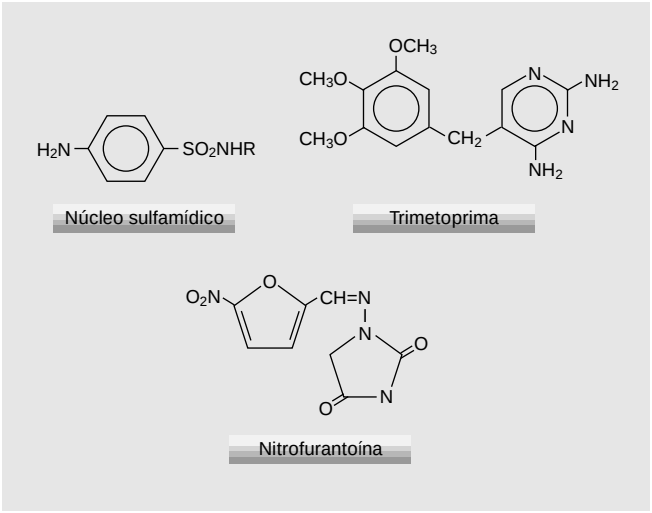


Fig. 68-2. Estructura química del radical sulfamídico, trimetoprima y nitrofurantoína.

Tabla 68-6. Clasificación de las sulfamidas y su dosificación

1. *De eliminación rápida (semivida: < 4-7 h)*	
Sulfisoxazol	Inicial, 2-4 g; después, 4-8 g/día en 4-6 dosis Niños > 2 años: inicial, 25 mg/kg; después, 150 mg/kg/día en 6 dosis
Sulfametizol	500-1.000 mg cada 6-8 h
Sulfametazina (sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): inicial, 3-4 g; después, 1 g cada 6 h
2. *De eliminación media (semivida: 11-24 h)*	
Sulfametoxazol	Inicial, 2 g; después, 1 g cada 8-12 h Niños: inicial, 50-60 mg/kg; después, 25-30 mg/kg cada 12 h
Sulfamerazina	Véase sulfametazina
Sulfadiazina	Véase sulfametazina
3. *De eliminación lenta (semivida: 24-60 h)*	
Sulfadimetoxina	0,5-1 g al día. Niños: 10-20 mg/kg/día
Sulfametoxipiridazina	0,5-1 g al día. Niños: 10-20 mg/kg/día
4. *De eliminación ultralenta (semivida > 60 h)*	
Sulfaleno	2 g cada 7 días. Niños: 30 mg/kg cada 7 días
Sulfadoxina	Véase su dosificación en tratamiento de malaria
5. *De acción intestinal, poco absorbibles*	
Sulfaguanidina	
Succinilsulfatiazol	3-6 g al día en 4-6 tomas
Ftalilsulfatiazol	
Sulfasalazina (salazopirina) sulfapiridina + 5-aminosalicílico	Véase capítulo 45
6. *De uso tópico*	
Sulfacetamida	
Sulfadiazina argéntica	
Sulfamilón (acetato de mafénido, en quemaduras)	

Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido tetrahidropteroico; presentan gran afinidad por la tetrahidropteroico-sintetasa. La sulfamida puede ser incorporada al dihidropteroato (fig. 68-3). La presencia de PABA o timidina (producto final de síntesis que requiere ácido fólico) reduce la actividad antibacteriana, puesto que la acción inhibidora es competitiva. El resultado último de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos, con inhibición del crecimiento bacteriano.

Se cree que también actúan inactivando otras enzimas, como deshidrogenasa o carboxilasa, produciendo una inhibición del metabolismo intermediario bacteriano.

2. Actividad antibacteriana

En términos generales, las sulfamidas son activas frente a un amplio espectro de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como frente a *Chlamydia, Plasmodium, Toxoplasma, Mycobacterium leprae, Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis.* Existe una gran variedad en la sensibilidad según las cepas y el grado de re-

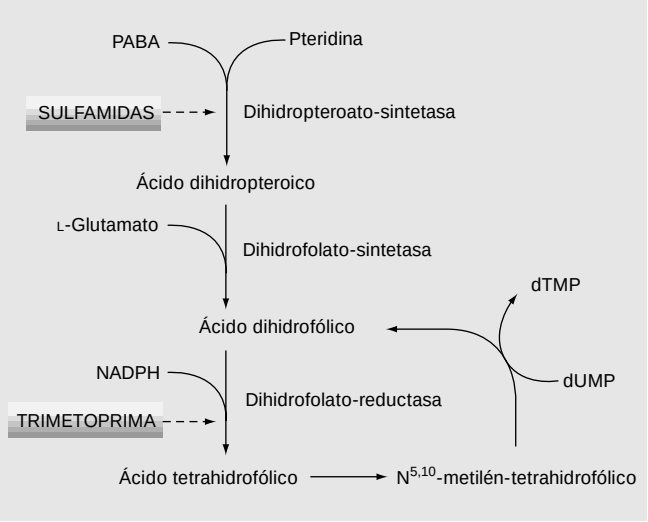


Fig. 68-3. Mecanismo de la acción antibacteriana de las sulfamidas y la trimetoprima.

sistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se manifiesta en forma de intervalos de concentración mínima inhibitoria (CMI) muy amplios. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* y *Nocardia.* Las CMI se expresan en la tabla 68-7.

3. Resistencia antimicrobiana

La resistencia a las sulfamidas se presenta con cierta facilidad. De hecho, se observan entre el 20 y el 40 % de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas* spp, *Neisseria gonorrhoeae, Shigella* y *Streptococcus.* Cabe destacar el meningococo con más del 80 % de cepas resistentes.

Los microorganismos desarrollan resistencias por diferentes mecanismos: *a)* mutaciones cromosómicas espontáneas o *b)* transferencia de plásmidos (factor R). En el primer caso resulta una superproducción de PABA *(Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae)* o un cambio estructural de la tetrahidropteroico-sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas *(E. coli).* Las resistencias por factores R son más frecuentes que las anteriores, sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad celular a las sulfamidas y a la producción de enzimas resistentes a la acción de estos fármacos. Muchas veces ocurren simultáneamente varios de estos mecanismos. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos, aunque sí entre las diferentes sulfamidas.

4. Características farmacocinéticas

La mayoría de las sulfamidas se absorben rápidamente en el tubo digestivo (estómago e intestino, sobre todo delgado) en forma no ionizada, salvo aquellas que presentan grupos asociados a N_1 (tabla 68-8). La fracción de absorción oscila entre el 70 y el 90 %. Por otras vías (rectal, piel o mucosas), la absorción es reducida, aunque se detectan niveles en sangre con la administración tópica cutánea. Tras la administración oral se alcanzan concentraciones máximas en sangre al cabo de 2-4 horas, con valores de 50-150 mg/l.

En general, las sulfamidas se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos, incluyendo LCR, sinovial, pleural y peritoneal, alcanzando el 30-80 % de los niveles plasmáticos. Atraviesan la barrera placentaria con niveles detectables en sangre fetal y líquido amniótico. Se detectan pequeñas cantidades en bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche. La penetración meníngea aumenta al hacerlo la permeabilidad capilar en situaciones de inflamación. Penetran mejor las sulfamidas de semivida corta, sobre todo la sulfadiazina. Las sulfamidas retardadas se concentran selectivamente en el hígado y son excretadas por bilis, sufriendo circulación enterohepática. La salazopirina posee un importante tropismo por el tejido conjuntivo de la submucosa intestinal.

La unión a proteínas es muy variable, desde el 22 % para el sulfatiazol hasta el 98 % para la sulfadoxina, siendo generalmente menor en las sulfamidas de semivida corta. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por orina. La acetilación transforma la sulfamida en un compuesto más tóxico e inactivo; la glucuronidación también la inactiva, pero reduce su toxicidad por su mayor solubilidad.

En algunos casos, la eliminación renal del fármaco original se realiza mediante secreción tubular activa (sulfatiazol y sulfametizol), en otros casos por filtración glomerular seguida de reabsorción tubular (sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfamerazina) y en otros por secreción tubular y reabsorción (sulfisomidina y sulfafurazol). El metabolito acetilado se elimina sobre todo por secreción tubular. La reabsorción tubular está influida por el pH de la orina, el pKa del fármaco y el flujo

Tabla 68-7. Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol *in vitro*: intervalos de CMI (μg/ml)

Microorganismo	Sulfamida	Trimetoprima	Trimetoprima/sulfametoxazol (μg/ml: 1/20)
Grampositivos			
Staphylococcus aureus	8-64	0,15-2	0,04-1,6
Streptococcus pneumoniae	4-128	0,004-5	0,05-1,5
Streptococcus pyogenes	0,5-16	0,02-1	0,015-0,4
Enterococcus faecalis	25-250	0,15-0,5	0,015-0,4
Corynebacterium diphtheriae	25-75	0,15-0,5	0,015-0,4
Listeria monocytogenes	3-75	0,05-1,5	0,015-0,15
Bacillus anthracis	12-100		
Clostridium perfringens		2-50	
Propionibacterium acnes		0,07	
Gramnegativos			
Escherichia coli	4-64	0,01- > 5	0,005- > 5
Klebsiella spp	8-128	0,15-0,5	0,05-3,1
Proteus mirabilis	8-128	0,15-1,5	0,05-0,15
Serratia marcescens	25- > 1.000	0,8-50	0,4-50
Salmonella sp	16-128	0,01-0,4	0,05-0,15
Shigella sp	2-32	0,04-0,8	0,02-0,5
Haemophilus influenzae	1-16	0,1-12,5	0,04-50
Neisseria gonorrhoeae	4-32	0,2-128	0,15-3,1
Neisseria meningitidis	0,25- > 100	3,1-50	0,01-1,6
Pseudomonas aeruginosa	> 100-200	50-1.000	3,1-100
Citrobacter freundii		0,2	
Vibrio cholerae		0,2	
Otros			
Nocardia asteroides	2-16	3-100	1,5
Chlamydia trachomatis	0,1	20	—
Pseudomonas cepacia		1-2	—
Xanthomonas maltophilia		> 32	> 32
Bacteroides fragilis		> 4	—

Tabla 68-8. Características farmacocinéticas de sulfamidas y trimetoprima

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	V_d (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{máx}$ (µg/l)	Cl_T (l/h)	Cl no renal/Cl_T	Cl_R (%)	Cl_R (ml/min)
Sulfadiazina	95	60	0,35	10	30-60	1,5	0,45	62	(14,1 ± 0,8)
Sulfadimidina (sulfametazina)	—	80	0,2	6	—	2	0,2	—	
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	96	85	0,35	7,7	40-50	1,8	0,5	50	
Sulfametizol	100	90	0,35	1,5	60	7	0,5	—	
Sulfametoxazol	80-90	68	0,2	10-12	80-100	1,57	0,8	15-30	(2,41 ± 0,23)
Sulfametoxidiazina	—	87	0,25	36	—	—	—	—	
Sulfametoxipiridazina	—	65	0,2	40	—	—	0,5	—	
Sulfapiridina	—	—	—	5/15[a]	—	—	0,95	—	
Sulfasalazina	10-15	>95	<1	10	—	—	0,9	—	
Sulfatiazol (sulfamoxol)		22	—	3-6	—	—	—	—	
Trimetoprima	85-90	45	1,3	9-11	1-4	4,5	0,45	80-90	(69,2 ± 6,1)

[a] Acetiladores rápidos/lentos.

urinario. Al alcalinizar la orina, se bloquea la reabsorción, favoreciendo así la eliminación de las sulfamidas cuyo aclaramiento depende de este mecanismo. La solubilidad en orina de las diferentes sulfamidas y sus metabolitos varía mucho de un producto a otro, determinando el riesgo de precipitación y aparición de cristaluria.

La semivida de eliminación depende directamente de la liposolubilidad y del pKa, y es independiente del grado de unión a proteínas. En la insuficiencia renal se reduce el aclaramiento, por lo que debe ajustarse la posología. El metabolito acetilado se acumula y puede llegar a alcanzar niveles tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad de las sulfamidas aparece en el 5 % de los casos; a veces, con carácter grave, sobre todo la producida por mecanismos de hipersensibilidad. Por ello se desaconseja utilizar las sulfamidas de acción prolongada.

Las reacciones más frecuentes son las gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. En piel y mucosas se producen reacciones de hipersensibilidad; las más frecuentes (1-3 %) son las erupciones maculopapulares pruriginosas acompañadas de fiebre, que aparecen a los 5-9 días de iniciado el tratamiento. Con menor frecuencia se observan dermatitis exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nodoso y eritema multiforme, incluso en su forma más grave: síndrome de Stevens-Jonhson; es más frecuente en niños, en los que causa una mortalidad del 25 % de los casos. Se pueden producir también estomatitis, vaginitis, conjuntivitis o fotosensibilidad. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, lupus eritematoso sistémico o poliarteritis nodosa. No es obligada la hipersensibilidad cruzada entre sulfamidas, aunque hay personas que son alérgicas a todas. Puede haber alergia cruzada con diuréticos sulfamídicos, antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, novocaína y aquellas sustancias que presentan un grupo amino en posición *para* en el anillo bencénico.

Las alteraciones hematológicas incluyen cuadros de anemia hemolítica, a veces en relación con déficit de G-6-PD, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. La anemia aplásica es rara y aparece sobre todo en tratamientos de larga duración (más de 3 semanas) y con sulfamidas de semivida larga. Entre los trastornos neurológicos que producen destacan: cefalea, letargia, mareo, depresión psíquica, ataxia, vértigo, acufenos, neuritis, reacciones psicóticas, convulsiones, mioclonías, alucinaciones o insomnio.

Los componentes menos solubles de esta familia de quimioterápicos (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina) provocan con frecuencia cristaluria y depósito de cristales en vías urinarias, con bloqueo tubular agudo con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Se puede observar, asimismo, alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.). Pueden producir pigmentación marrón de la orina, que es conveniente poner en conocimiento del paciente.

Debe evitarse su administración en los últimos meses del embarazo porque compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de kernicterus. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida. En animales de experimentación se han descrito embriopatías en casos de tratamiento con sulfamidas de larga duración, aunque no se han observado en el hombre.

Interacciones. Pueden desplazar a la warfarina, el metotrexato y los antidiabéticos orales de su unión a proteínas, aumentando así su fracción libre. Potencian la acción de diuréticos tiazídicos, fenitoína y agentes uricosúricos. Las sulfamidas pueden ser desplazadas por indometacina, fenilbutazona, salicilatos, probenecida y sulfinpirazona. La actividad de las sulfamidas puede disminuir al competir por el sitio de acción con procaína y otros anestésicos locales derivados del PABA. No deben asociarse a metenamina porque precipitan en vías urinarias. Aunque son bacteriostáticos, no interfieren con la penicilina. Presentan sinergia con polimixina y trimetoprima.

6. Aplicaciones terapéuticas

Su uso empezó a decaer al aparecer los antibióticos, a pesar de la comodidad de su empleo, su bajo costo y su relativa inocuidad. Se mantiene su uso en algunas infecciones, sobre todo en asociación fija con trimetoprima (cotrimoxazol) que se estudia más adelante.

Como monoterapia se utilizan en infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles. Son de elección en el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/día durante 4-6 meses o más). Aunque no son los fármacos de elección, se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia, H. influenzae,* dermatitis herpetiforme y en asociación con otros fármacos en infecciones por protozoos *Plasmodium* y *Pneumocystis carinii* (v. cap. 73).

La vía de elección es la oral; por vía IV producen con frecuencia flebitis y por vía IM irritación local importante. También pueden aplicarse localmente en piel y mucosas, 3-4 veces al día en la zona afecta. Las pautas de administración y dosis se recogen en la tabla 68-6.

Están contraindicadas en casos de hipersensibilidad a las sulfamidas, fracaso renal, insuficiencia hepática, último trimestre del embarazo, neonatos, prematuros, déficit de G-6-PD y hemoglobinopatías.

La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 45). El mafénido y la sulfadiazina argéntica se usan tópicamente en quemaduras (v. cap. 72).

III. TRIMETOPRIMA

Es una 2,4-diaminopirimidina (fig. 68-2), antimetabolito de la síntesis de ácido fólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero después se observó que, asociada a una sulfamida, producía efectos sinérgicos. Desde entonces se emplea preferentemente en combinación fija con el sulfametoxazol **(cotrimoxazol)** y, en algunos países, con sulfadiazina **(cotrimazina)** y sulfamoxol **(cotrifanol).**

1. Mecanismo de acción

Inhibe la dihidrofolato-reductasa de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50.000-100.000 veces superior que la enzima de células humanas. De este modo interfiere en la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato (fig. 68-3) y, secundariamente, en la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

2. Actividad antibacteriana

Es un fármaco bacteriostático. *In vitro* es activo frente a la mayoría de bacterias: cocos grampositivos *(Staphylococcus, S. pyogenes, Streptococcus viridans, S. pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae)* y bacilos gramnegativos, exceptuando *P. aeruginosa* y *Bacteroides* sp. La mayoría de los anaerobios, *Treponema pallidum, M. tuberculosis* y *Mycoplasma* sp son resistentes (tabla 68-7).

Las resistencias bacterianas a trimetoprima se deben a cambios en la permeabilidad celular, a una disminución de la capacidad de fijación fármaco-bacteria o a una superproducción o alteración de la enzima dihidrofalato-reductasa. La alteración enzimática está codificada por un plásmido (factor R), mientras que los restantes mecanismos se deben a mutaciones cromosómicas.

El mecanismo más importante por su repercusión clínica es el debido a la existencia del plásmido.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe rápidamente de forma casi completa por vía oral (85-90 %) (tabla 68-8). La $C_{máx}$ se alcanza 1-4 horas después de su administración; es aproximadamente de 1 μg/ml a la dosis de 100 mg y entre 2-4 μg/ml con 160 mg. Puede administrarse en infusión IV, alcanzándose la $C_{máx}$ 1 hora después con una concentración de 3,4 μg/ml a la dosis de 160 mg. La distribución tisular es amplia, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos en riñón, orina, pulmón, esputo, saliva, leche, hígado, bilis, próstata, secreción prostática y vaginal. Atraviesa la barrera placentaria. En el LCR alcanza el 40-50 % de los niveles sanguíneos. La semivida de eliminación es de 9-11 horas aumentando en caso de insuficiencia renal. Estudios farmacocinéticos en niños sugieren la variación de la semivida dependiendo de la edad.

La trimetoprima es metabolizada en el hígado aproximadamente en el 20 % de la dosis administrada, originando cinco metabolitos: oxi, hidroxi, carbonilo y dos desmetilados. Todos, excepto el derivado hidroxi, mantienen actividad bacteriostática. Se excretan por orina y bilis. El 60-80 % de la dosis de trimetoprima se elimina en orina de 24 horas mediante filtración glomerular y secreción tubular. El componente de reabsorción depende del pH urinario, siendo bloqueado en condiciones de acidez. La concentración alcanzada en orina es 100 veces superior a la sérica; la mayor parte es trimetoprima original, el 8 % en forma conjugada.

Una pequeña proporción se excreta por bilis, en cantidad suficiente para reducir o eliminar la flora fecal susceptible que interviene con frecuencia en el origen de las infecciones.

4. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco que produce pocas reacciones adversas. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y anafilaxia) e interferencia en la hemopoyesis (trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia megaloblástica y metahemoglobinemia) en pocas ocasiones, sobre todo en tratamientos prolongados y dosis altas.

Se han observado también otras alteraciones dermatológicas, como prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginoso que aparecen generalmente entre el 7.° y el 14.° día de tratamiento y cuya frecuencia es del 3-7 %. En cuanto al tracto gastrointestinal, pueden observarse molestias gástricas, náuseas, vómitos y glositis. Puede producir aumento de transaminasas y bilirrubina; con poca frecuencia, ictericia colestásica.

La trimetoprima puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína, aumentando su semivida en el 51 %. Se ha observado sinergia con polimixina, rifampicina y metronidazol.

5. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 horas o 200 mg una vez al día durante 10 días. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad al fármaco y en caso de anemia megaloblástica debida a déficit de folato. Es recomendable evitarla durante el embarazo y en los primeros meses de vida.

Su administración debe ser controlada en caso de insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 ml/min, la dosis debe reducirse a 50 mg cada 12 horas.

IV. COTRIMOXAZOL

Es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1 que *in vitro* es la más eficaz.

1. Mecanismo de acción y espectro

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes (fig. 68-3), según se ha explicado anteriormente. Este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente, hecho demostrado tanto *in vitro* como *in vivo.* En la tabla 68-7 se indica la reducción conseguida sobre la CMI *in vitro* por la combinación sulfametoxazol-trimetoprima.

En la práctica mantienen el espectro propio de cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas. La sinergia es máxima cuando un germen es susceptible a ambos productos, pero también se observa cuando es resistente al sulfametoxazol. Es esencial la sensibilidad a la trimetoprima. Son sensibles al cotrimoxazol el 95 % de los gérmenes susceptibles a ambos componentes, el 60 % de los resistentes a sulfametoxazol y el 45 % de los resistentes a trimetoprima.

La combinación es activa frente a *S. aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae, E. coli, Proteus mirabilis, Shigella* sp, *Salmonella* sp, *Citrobacter, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas pseudomallei, H. influenzae, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica* y *N. gonorrhoeae.* Son moderamente sensibles *Proteus* indolpositivos, *Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Providencia, Brucella, Gardnerella* y *Bacillus.* También son sensibles *Nocardia, Chlamydia trachomatis* y *Pneumocystis carinii.* La resistencia a cotrimoxazol es menos frecuente y se desarrolla más lentamente que a cualquiera de sus componentes. Se debe fundamentalmente a un cambio en la permeabilidad de membrana de las bacterias.

2. Características farmacocinéticas

El cotrimoxazol puede administrarse por vía IV u oral. Las características farmacocinéticas de ambos componentes son similares y no se alteran sustancialmente por su asociación. En la tabla 68-9 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los componentes del cotrimoxazol y en la tabla 68-10 el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.

3. Reacciones adversas e interacciones

Incluye todas las expuestas para cada uno de sus componentes. Las más frecuentes son las gastrointestinales y las reacciones de hipersensibilidad que afectan la piel y las mucosas o la sangre. En enfermos con sida infectados con *P. carinii,* el cotrimoxazol ocasiona con mayor frecuencia que en el resto de la población (50-60 %) erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de las transaminasas y creatinina, sobre todo al cabo de 7-14 días de iniciado el tratamiento (v. cap. 9).

En ancianos en tratamiento con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de trombocitopenia con púrpura. Puede desplazar a los anticoagulantes orales y al metotrexato de su unión a proteínas. El cotrimoxazol inhibe el metabolismo de la fenitoína, aumenta el de la ciclosporina A y puede potenciar su nefrotoxicidad.

Tabla 68-9. Parámetros farmacocinéticos de cotrimoxazol y cotrifanol

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo hepático	Eliminación renal (%)		Semivida (h)
				Total	Libre	
Trimetoprima	85-90	45	Oxidación	80	17-42	9-11
Sulfametoxazol	80-90	70	Hidroxilación Acetilación Glucuronidación	60	7-13	10-12
Sulfamoxol	—	22	Acetilación	—	—	3-6

Tabla 68-10. Ajuste posológico de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y cotrifanol (trimetoprima/sulfisoxazol) en la insuficiencia renal (IR)

	Semivida en IR	Vía de eliminación	Intervalo de administración en IR según Cl_{Cr} (ml/min)			Método	Suplemento tras diálisis
			>30	10-30	<10		
Sulfisoxazol	6-12	R	6	8-12	12-24	↑ Intervalo	HD-P
Sulfametoxazol	20-50	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD
Trimetoprima	20-49	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD

H: hepática; HD: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; R: renal.

4. Aplicaciones terapéuticas

El cotrimoxazol se utiliza en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto urinario, bronquitis, sinusitis y gastroenteritis.

Entre las de mayor relevancia cabe destacar la neumonía por *Pneumocystis carinii.* El cotrimoxazol es el tratamiento de elección en estos pacientes; se utiliza a dosis de 20 mg/kg/día de trimetoprima y 100 mg/kg/día de sulfametoxazol en 4 dosis al día durante 14-21 días, por vía oral o IV. Como profilaxis se administran 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfametoxazol al día. En el 70-80 % de los enfermos se produce curación de la enfermedad. En el sida resulta menos tóxica la pentamidina. En el resto de los pacientes o cuando el diagnóstico no está del todo claro se prefiere el cotrimoxazol dada su tolerancia (menos efectos adversos y menos graves) y su mayor espectro de acción.

El cotrimoxazol se utiliza también en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas producidas por gérmenes sensibles y en la profilaxis de infecciones recurrentes (40/200 mg, 3 veces por semana). En cistitis agudas de mujeres no embarazadas puede ser útil una dosis única de 80/400 mg. Con frecuencia se usa en el tratamiento de prostatitis debido a su buena difusión. En las crónicas se pautan 160/800 mg cada 12 horas durante 12 semanas.

Son susceptibles de ser tratadas con cotrimoxazol tanto las otitis medias agudas como la exacerbación de bronquitis crónica debidas a S. *pneumoniae* o *H. influenzae.*

Entre las infecciones intestinales, la enteritis causada por *Shigella* o la «diarrea del viajero» por *E. coli* se tratan con cotrimoxazol, 160/800 mg cada 12 horas durante 5 días. Se puede usar como profilaxis en enterocolitis en casos bien seleccionados. En la salmonelosis sistémica es una alternativa a otros tratamientos.

Puede estar indicado en infecciones gonocócicas orofaríngeas producidas por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasas, a dosis de 560/2.800 mg, en dosis única diaria durante 5 días. Puede considerarse como tratamiento alternativo en infecciones por *Brucella, Nocardia, Legionella* y *Listeria.*

V. NITROFURANTOÍNA

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos (fig. 68-2). Otros compuestos de la familia son la **furazolidina** (tratamiento de infecciones intestinales) y la **nitrofurazona** (aplicación tópica).

1. Mecanismo de acción

Aunque no es bien conocido, se sabe que actúa inhibiendo diversos sistemas enzimáticos bacterianos. En el interior de la bacteria, la nitrofurantoína se transforma en metabolitos inestables con capacidad de romper el ADN bacteriano. En las células humanas puede alterar diversas enzimas. La nitrofurantoína es bacteriostática a bajas concentraciones (5-10 µg/ml) y bactericida a concentraciones más altas y pH ácido.

2. Actividad antibacteriana

Se consideran sensibles las bacterias que responden a concentraciones de 32 µg/ml o inferiores de nitrofurantoína. Son muy sensibles *E. coli* (96 %) y otras bacterias coliformes; menos sensibles *Klebsiella* sp y *Enterobacter* (92 %), y moderadamente resistentes *Proteus* y *Serratia.* El *Proteus,* al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoína. Las *Pseudomonas* son resistentes. Este fármaco es activo también frente a cocos grampositivos *(Enterococcus faecalis, S. aureus, Staphylococcus saprophyticus).* Entre las bacterias sensibles se incluyen *Shigella, Salmonella, Corynebacterium* sp, *Neisseria* sp, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae,* aunque esta susceptibilidad carezca de trascendencia.

La nitrofurantoína provoca resistencias con gran dificultad. Hay cepas de *E. coli* que se hacen resistentes al perder la reductasa que metaboliza la nitrofurantoína.

No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90 %; lo hace más rápidamente cuando se administra en forma de microcristales. La forma macrocristalina se introdujo para retardar la absorción y disminuir así el pico de concentración sérica máxima y, secundariamente, la incidencia e intensidad de náuseas y vómitos. Si hay alimentos o agentes que retrasan el vaciado gástrico, puede aumentar la biodisponibilidad por conseguir una mayor disolución en ácido gástrico. Se une a proteínas plasmáticas en el 60 %. La distribución tisular es muy amplia, alcanzando concentraciones séricas bajas y fugaces (2 µg/ml en plasma). Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Dos tercios del fármaco son rápidamente metabolizados en tejidos, sobre todo en el hígado. El resto (30 %) es eliminado por orina mediante filtración glomerular y secreción tubular. La reabsorción es importante cuando la orina es ácida, circunstancia que favorece la efectividad del fármaco. Se alcanzan concentraciones en orina entre 50 y 250 µg/ml, dependiendo del aclaramiento de creatinina; por debajo de los 40 ml/min, las concentraciones urinarias no alcanzan valores terapéuticos. La semivida plasmática es de 20 min si la función renal es normal.

Aunque este fármaco es extraído por hemodiálisis, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal importante, así como en recién nacidos.

4. Reacciones adversas e interacciones

Son relativamente frecuentes (10 % o más). Las más comunes son las digestivas, que pueden mejorar si se administra con alimentos, se reduce la dosis o se usa la presentación en macrocristales. En ocasiones provoca hepatitis o ictericia colestásica.

Puede originar reacciones de hipersensibilidad de localización variada: piel, pulmón, sangre e hígado. Se han descrito síndrome de tipo lupus, angioedema, urticaria, *rash,* prurito, erupciones maculopapulares, eritematosas o eccematosas, anafilaxia, artralgias, mialgias, pancreatitis, fiebre y escalofríos. Más raramente provoca dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), así como alopecia transitoria.

Puede originar episodios de crisis asmáticas o neumonitis agudas reversibles, con eosinofilia y fiebre que responden a corticoides. En otras ocasiones produce neumonitis subagudas de aparición insidiosa y resolución lenta o neumonitis crónicas, más raras, por lo general en tratamientos prolongados. A veces se produce una alteración permanente de la función pulmonar (fibrosis pulmonar), aun después de cesar el tratamiento, que puede ser mortal. Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD. Puede producir alteraciones neurológicas, como cefalea, mareos, somnolencia, nistagmo o polineuropatía periférica. La administración de nitrofurantoína debe suspenderse ante los primeros signos de neuritis, como pa-

restesias, ya que puede ocasionar una parálisis irreversible. A dosis altas llega a deprimir la espermatogénesis.

En niños se ha observado coloración amarillenta de los dientes.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza como tratamiento alternativo en infecciones urinarias no complicadas del tracto inferior (cistitis) y en la profilaxis de algunas infecciones intercurrentes.

La dosis es de 50-100 mg cada 6-8 horas por vía oral en adultos y de 5-7 mg/kg/día en 4 tomas para niños, durante 7-10 días. Como profilaxis se administran 50-100 mg al acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

Balfour JA, Todd PA, Peters DH. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. *Drugs* 1995; 49: 794-850.

Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 326-354.

Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 372-386.

Davey PG. Overview of drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (supl C): 97-107.

Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677-700.

Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 194-204.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-119.

Goa KL, Bryson HM, Martzham A. Spofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1997; 53: 700-725.

Gobernado M, Santos M. Fluorquinolonas: estructura, actividad in vitro, mecanismo de acción y resistencia. En: *Fluorquinolonas en terapéutica antiinfecciosa.* Medicine, 5.ª ed. Madrid: Idepsa, 1988.

Henwood JM, Monk JP. Enoxacin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 32-66.

Honorato Pérez J, Suárez Ochoa JR, Azanza Perea JR. Farmacología clínica de las fluorquinolonas. En: *Fluorquinolonas en terapéutica antiinfecciosa.* Medicine, 5.ª ed. Madrid: Idepsa, 1988.

Naber KG. Fluorquinolones in urinary tract infections. Proper and improper use. *Drugs* 1996; 52(supl 2): 27-33.

Patel SS, Spencer C. Enoxacin. A reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. *Drugs* 1996; 51: 137-160.

Percival A. The appropriate use of quinolones. *Drugs* 1996; 52(supl 2): 34-36.

Piddock LJ. Mechanisms of resistance to fluorquinolones: state-of-art 1992-1994. *Drugs* 1995; 49(supl 2): 29-35.

Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* 1990; 40: 176-202.

Von Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994; 46: 872-901.

Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with Cyclosporin (Part I) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 319-332. (Part II) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 400-415.

Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases,* 2.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1988.

69

Farmacología de las infecciones por micobacterias

J. Flórez, A. Mediavilla y *J. M. García-Lobo*

I. QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos y problemas de la quimioterapia

Los objetivos de la quimioterapia antituberculosa han sido clásicamente dos: la eliminación rápida de los bacilos y la prevención de las recaídas. Con la quimioterapia preventiva también se pretende impedir la infección de individuos que se encuentran en contacto íntimo con casos activos. Para conseguir estos objetivos y teniendo en cuenta las características de los fármacos antituberculosos actualmente disponibles, se deben tener en cuenta dos principios fundamentales: la terapéutica debe consistir siempre en dos o más fármacos a los que los bacilos son sensibles y el tratamiento debe mantenerse durante 3-6 meses una vez que el esputo se ha hecho negativo.

El elevado número de fármacos eficaces ha sido la causa principal del extraordinario descenso de la morbididad y la mortalidad de la tuberculosis en muchos países. Sin embargo, existen todavía notables dificultades en la terapéutica. La lentitud de la acción quimioterápica obliga a hacer tratamientos largos; esto disminuye el cumplimiento terapéutico de los pacientes, lo que provoca la aparición de recaídas. Además, los tratamientos largos incrementan el coste; si bien éste es asumido en los países desarrollados, resulta a veces insoportable para países en vías de desarrollo, precisamente los que tienen un índice mayor de infecciones. Esto ha impulsado el diseño de regímenes terapéuticos de duración más corta de la que clásicamente se consideraba óptima, con resultados no óptimos, pero sí esperanzadores (v. más adelante).

Continúa siendo un problema el desarrollo de resistencias del bacilo, cada vez más frecuentes; esta resistencia no sólo está apareciendo frente a los dos mejores fármacos, la isoniazida y la rifampicina, sino que surgen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con multirresistencias a siete fármacos, incluidos los cinco más utilizados (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol y pirazinamida). Por último, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) constituye un terreno de fácil asentamiento no sólo de infecciones por *M. tuberculosis* sino de otras micobacterias atípicas, especialmente *M. scrofulaceum* y *M. avium-intracellulare,* con menor sensibilidad a los fármacos; a ello se añade la dificultad de que la infección es de diagnóstico más difícil, de progresión más rápida y de asentamiento más fácil en localizaciones poco comunes, incluidas las meninges.

2. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Los fármacos antituberculosos guardan entre sí muy poca relación, al menos aparente, en su estructura o en su mecanismo íntimo de acción; quizás a ello se deba la eficacia de la administración combinada. Por ello, suelen dividirse atendiendo a su valor terapéutico en dos grandes grupos:

a) Principales o de primera línea; poseen un alto índice eficacia/riesgo, por lo que deben ser empleados en primer lugar: **isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina** y **pirazinamida.**

b) Secundarios o menores; su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces cuando la toxicidad de los anteriores o la resistencia a ellos desarrollada los deja fuera de juego: **capreomicina, kanamicina, etionamida, ácido paraaminosalicílico** (PAS) y **cicloserina.**

Los fármacos antituberculosos matan al *M. tuberculosis* en su fase de división; la frecuencia con que el bacilo se multiplica y la intensidad de su actividad metabólica varían en función de la concentración de oxígeno (el bacilo es aerobio) y del pH del medio en que se encuentra. En las cavidades pulmonares, donde la tensión de oxígeno es alta y el medio es neutro o alcalino, las condiciones son óptimas para la división del bacilo; en cambio, en el ambiente intracelular del macrófago, pobre en oxígeno y de pH ácido, la multiplicación es escasa; finalmente, en las lesiones caseosas cerradas las condiciones son intermedias. De estos hechos se deduce que en un organismo existen poblaciones diferentes de bacilo que pueden presentar una sensibilidad diversa a los distintos fármacos antituberculosos.

La isoniazida y la rifampicina se comportan como buenos tuberculicidas de los bacilos que se encuentran en es-

pacios extracelulares cavitarios, en los intracelulares de los macrófagos y en las lesiones caseosas. Sin embargo, la rifampicina y la pirazinamida son más activas que la isoniazida frente a los bacilos que se replican lenta o intermitentemente dentro de los macrófagos o en las lesiones caseosas cerradas; éstos son, precisamente, los bacilos que provocan recaídas. La estreptomicina es bactericida exclusivamente con los bacilos de división rápida y localización extracelular. Por último, el etambutol no es bactericida sino bacteriostático; su principal utilidad se basa en la capacidad de retrasar la aparición de resistencias de los bacilos a los demás fármacos.

3. Resistencias a los fármacos

Desde el comienzo de la quimioterapia antituberculosa moderna se ha observado la facilidad con que el bacilo tuberculoso desarrolla resistencia a un fármaco a lo largo del tratamiento. La aparición de resistencias en micobacterias se explica completamente por la aparición de mutantes espontáneos. Por el momento, no se han aislado plásmidos asociados con la resistencia. De hecho, nunca se ha encontrado ningún plásmido en *M. tuberculosis.* No es cierto, sin embargo, que las micobacterias muten a frecuencias más altas que otras bacterias; hay que buscar las causas de esta tendencia en las peculiaridades de la enfermedad y lo tedioso de los tratamientos que se extendían a lo largo de un año completo, con la dificultad que esto conlleva de seguimiento por parte de los enfermos. Un abandono prematuro del tratamiento puede dar lugar a una desaparición de los síntomas, pero sin alcanzar una esterilización completa, lo que favorece episodios de reactivación producidos por bacilos que han resistido al tratamiento inicial y entre los cuales puede haber un número importante de mutantes resistentes.

Cuando se habla de resistencia a antibióticos en tuberculosis se distingue entre *resistencia primaria,* la que se desarrolla en estirpes inicialmente sensibles a lo largo del tratamiento, y *resistencia adquirida,* aquella en que la infección está causada por un bacilo que ya era resistente al antibiótico. La resistencia primaria se debe a monoterapia, tratamientos inadecuados o incompletos, mientras que la adquirida resulta de la diseminación de bacilos resistentes.

La incidencia de bacilos resistentes depende del área geográfica y en general se puede decir que no es muy alta. La resistencia a isoniazida puede ser la más frecuente; se estima que alrededor del 10 % de las cepas son resistentes. Un fenómeno cada vez más usual es el aislamiento de cepas que son resistentes a más de un antibiótico; se acostumbra definir una cepa como multirresistente si es resistente al menos a isoniazida y a rifampicina (por ser las resistencias más habituales). Estas *cepas multirresistentes* han sido estudiadas y resultan de la acumulación de varias mutaciones que producen resistencia a un antibiótico individual cada una. Dado que el arsenal de fármacos antituberculosos es limitado, es importante prevenir en lo posible el problema de la resistencia en *M. tuberculosis.*

Para evitar la resistencia primaria se recomiendan los tratamientos combinados con varios fármacos, intentando asegurar al máximo la esterilización completa de las lesiones y reducir la probabilidad de aparición de mutantes. La frecuencia de aparición de mutantes a un solo fármaco se calcula en una bacteria por cada cien millones. Este número de gérmenes se alcanza fácilmente en las lesiones caseosas pulmonares, en las que será muy fácil encontrar un mutante resistente a un fármaco. La multiterapia además, al sumar los efectos antibacterianos de dos antibióticos al menos, reduce la posibilidad de que aparezcan mutantes. Un simple cálculo nos dice que la probabilidad de que una misma bacteria acumule dos mutaciones independientes a dos fármacos diferentes sería el cuadrado de la probabilidad simple, es decir, un mutante doble en 10^{16} bacterias. Este número de bacilos ya no es alcanzable en un paciente y la probabilidad de obtener un mutante doble es muy baja.

La resistencia adquirida se debe combatir en primer lugar con medidas que eviten la diseminación de bacilos resistentes a partir de enfermos sin tratar o en el curso del tratamiento. Se trata de medidas de aislamiento de enfermos en fases activas de la enfermedad y medidas higiénicas. También es importante la pronta identificación de estirpes resistentes. Las *pruebas de susceptibilidad* con *M. tuberculosis* son muy lentas debido a su velocidad de crecimiento y se realizan después de haber aislado los bacilos del enfermo. En algunas ocasiones, las cepas multirresistentes se han diseminado a partir de un solo enfermo y pueden llegar a crear auténticas epidemias con graves implicaciones sanitarias, como ocurrió con el clon W originario de Nueva York y que se diseminó posteriormente a varios países. Estas cepas pueden identificarse con relativa facilidad gracias a técnicas de *epidemiología molecular,* que pueden hacerse más rápidamente que las pruebas de susceptibilidad y alertar sobre la existencia de un determinado clon de bacilos multirresistentes.

Las resistencias a los diferentes tuberculostáticos se producen por los mecanismos que se comentan a continuación.

a) Isoniazida. La isoniazida no tiene actividad antibacteriana; los propios bacilos tuberculosos la transforman en el compuesto biológicamente activo. Esta transformación la lleva a cabo la catalasa-peroxidasa micobacteriana, producto del gen *katG.* La forma activa de la isoniazida actúa inhibiendo una enoilrreductasa (producto del gen *inhA*) que actúa sobre restos acilos de ácidos grasos largos (> 20 C) unidos a la proteína transportadora de acilo. Este paso es esencial para la síntesis de los ácidos grasos que se hallan en los ácidos micólicos de las cubiertas de las micobacterias.

El análisis de los mutantes resistentes a isoniazida revela que existen tres tipos (los dos primeros representan más del 90 % de los casos).

α) Mutantes en el gen *katG.* Son mutantes con defecto en la catalasa-peroxidasa necesaria para la activación de la isoniazida a su forma activa.

β) Mutantes en el gen *inhA*. Estos mutantes producen una enoilrreductasa activada que no es inhibida por la forma activada de la isoniazida.

γ) Mutantes que producen una cantidad muy alta de enoilrreductasa; aunque la enzima es normal y, por lo tanto, inhibida por isoniazida, al haber una cantidad alta se permite una síntesis normal de lípidos, incluso si hay isoniazida.

La etionamida es un análogo de la isoniazida que actúa de la misma manera que ésta y que también debe ser transformada a una forma activa. Los mutantes *katG* no producen resistencia a etionamida, lo que indica que los mecanismos de activación de los dos fármacos son diferentes. Sin embargo, los mutantes *inhA* son simultáneamente resistentes a isoniazida y etionamida.

b) Rifampicina. La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a rifampicina se localizan en el gen *rpoB* que codifica para la subunidad β de la ARN-polimerasa. Como sucede con las mutaciones a otros antibióticos, todas las mutaciones identificadas se localizan en una región muy pequeña del gen, lo que posibilita la identificación directa de la mutación por secuenciación directa del ADN como alternativa competitiva a las tediosas pruebas microbiológicas de susceptibilidad. Los nuevos derivados de la rifampicina, como la rifabutina y la rifapentina, comparten el modo de acción, por lo que los mutantes en *rpoB* confieren resistencia a todos los antibióticos del grupo.

c) Estreptomicina. El mecanismo más frecuente de resistencia a la estreptomicina en bacterias es la producción de enzimas inactivantes de aminoglucósidos. Aunque enzimas pertenecientes a este grupo están presentes en los genomas de muchas micobacterias, no se ha descrito nunca que produzcan resistencia.

Dos *loci* cromosómicos acumulan el 80 % de las mutaciones que producen resistencia a estreptomicina: *a)* el gen *rpsL* codifica para la proteína S12 de la subunidad pequeña del ribosoma y *b)* el gen *rrs* que codifica el ARN ribosómico 16S. Aunque no se ha determinado el efecto estructural de estas mutaciones en *M. tuberculosis* se supone que su efecto es paralelo al que producen en *E. coli.* En esta bacteria, la proteína S12 y el ARNr 16S interaccionan en la subunidad pequeña del ribosoma y constituyen el sitio de unión de la estreptomicina. El efecto de las mutaciones es una alteración de la estructura ribosómica que impide la unión efectiva de la estreptomicina.

Estas dos mutaciones eran ya conocidas en *E. coli,* pero sólo los mutantes *rpsL* son resistentes a estreptomicina. En *E. coli* existen 7 copias de los genes *rrs;* para que se observe el efecto fenotípico de la mutación se requiere que los 7 genes estén mutados al mismo tiempo; sin embargo, *M. tuberculosis* posee sólo una copia de los genes *rrs;* por ello es posible observar mutantes *rrs* resistentes a estreptomicina.

Estas mutaciones descritas producen solamente resistencia a estreptomicina, no producen resistencia cruzada a otros aminoglucósidos, por lo que la kanamicina o amikacina podrían ser usadas para tratar tuberculosis resistente a estreptomicina.

B. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

1. Isoniazida

1.1. Actividad antituberculosa y mecanismo de acción

La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico (fig. 69-1), descubierta tras la observación de que la nicotinamida poseía actividad tuberculostática.

Su actividad es específica frente a las micobacterias tuberculosas, careciendo de acción contra otros microorganismos. Es altamente eficaz frente a *M. tuberculosis* (CMI: 0,025-0,5 μg/ml) y *M. bovis;* de las micobacterias atípicas, la más sensible es *M. kansasii.* Se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo. Continúa siendo el mejor compuesto antimicobacteriano, analizado de manera individual, por su índice eficacia/riesgo, bajo costo, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes; por ello constituye la base de los diversos regímenes de administración.

Sin embargo, y por la frecuencia con que pueden aparecer *resistencias* a la isoniazida, nunca se administra sola salvo en las pautas profilácticas que se mencionan más adelante (v. D). La base de la resistencia ha sido explicada en A, 3.

La resistencia aparece indefectiblemente *in vivo* en el curso de un tratamiento con isoniazida sola y se debe a la selección natural de cepas resistentes, a medida que van desapareciendo las sensibles. Pero cada vez es más frecuente la existencia de resistencias primarias; esta frecuencia es pequeña (2-5 %) en las poblaciones en las que suelen cumplirse bien las normas de tratamiento, pero puede aumentar hasta el 15 y el 20 % en poblaciones o circunstancias en las que los tratamientos son incorrectos o pobremente cumplidos.

La isoniazida afecta numerosas funciones biológicas del bacilo, pero su acción primaria es la de inhibir la síntesis de los *ácidos micólicos,* que son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias. La primera acción que se observa en presencia de isoniazida es su capacidad para interferir en el bacilo el alargamiento de un ácido graso de 26 carbonos con lo que inhibe la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, que son los precursores de los ácidos micólicos de la membrana. La desestructuración de la membrana implica la incapacidad del bacilo para crecer y dividirse, y la pérdida de viabilidad.

El tiempo de contacto de la isoniazida con el bacilo es importante ya que, si es pequeño, el bacilo recupera la capacidad de sintetizar ácido micólico, pero si dura varias horas, la inhibición se hace irreversible.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral; los valores de biodisponibilidad son hasta del 90 %, pero puede haber un fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de 1-2 horas. Excepcionalmente y en casos críticos se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquidos ascítico y pleural; en el LCR, la concentración es el 20 % de la plasmática, pero en caso de afectación meníngea, la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.

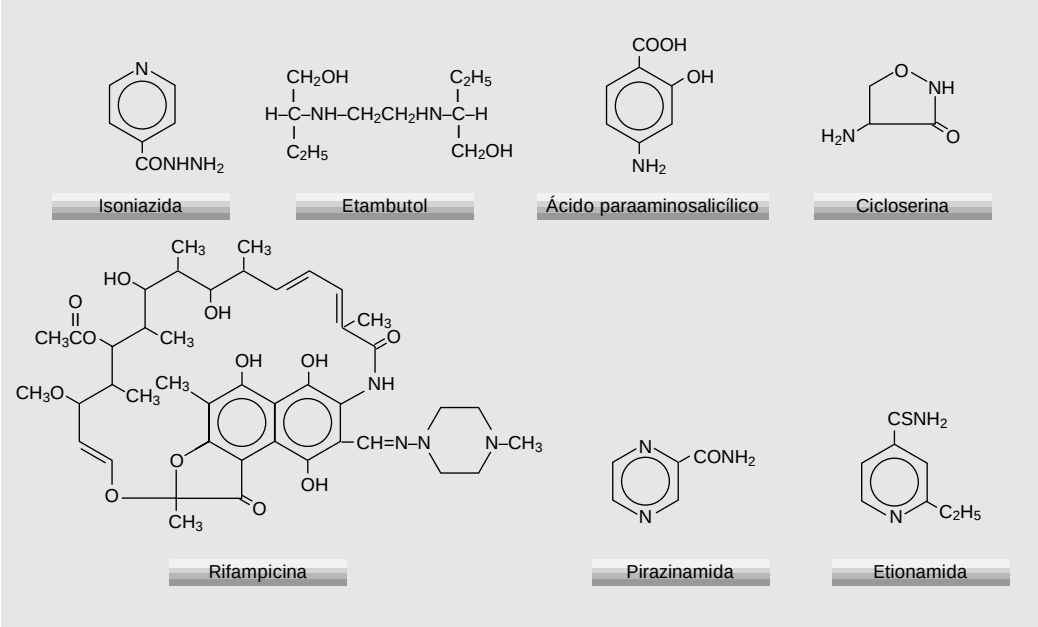


Fig. 69-1. Estructura de los fármacos antituberculosos.

La isoniazida es metabolizada casi en su totalidad en el hígado, mediante procesos de acetilación e hidroxilación. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la semivida del fármaco (v. cap. 7); en los acetiladores rápidos, la semivida de la isoniazida es de 80 min mientras que en los lentos es de unas 3 horas, pero en la práctica esto no suele tener repercusión ni en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, porque la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el intervalo terapéutico; 4 mg/kg proporcionan niveles de más de 0,8 μg/ml en los acetiladores lentos y 0,2-0,4 μg/ml en los rápidos. Sólo en los inactivadores lentos que tengan insuficiencia renal asociada puede haber una acumulación que ofrezca mayor incidencia de reacciones tóxicas. Pasa a la leche en el 20 %.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

La isoniazida puede considerarse un fármaco poco tóxico y ello ha contribuido a su actual posición en la terapéutica antituberculosa. Sin embargo, deben vigilarse con especial cuidado los signos de alteración hepática y de alteración neurológica.

La alteración hepática no es frecuente, pero puede llegar a provocar hepatitis entre las 4 y las 8 semanas de tratamiento y necrosis. La incidencia de la hepatitis aumenta con la edad: es infrecuente en personas menores de 25 años, del 1 % entre los 25 y los 49 años, y llega al 2,5 % después de los 50. La incidencia aumenta en pacientes alcohólicos o en los que toman asociadamente otros fármacos hepatotóxicos, como la rifampicina y la pirazinamida. El hecho de que aumenten las transaminasas no significa que se vaya a desarrollar una hepatitis; las enzimas aumentan durante los primeros meses en algo más del 10 % de los pacientes pero suelen descender espontáneamente sin necesidad de suspender la medicación; no obstante, si no descienden o si alcanzan un valor de 5 veces el normal, es mejor suspenderla. Lógicamente, el riesgo aumenta en los enfermos que padecen insuficiencia hepática.

Las alteraciones neurológicas abarcan el sistema periférico y el central; guardan relación con la depleción de piridoxina, por lo que se aconseja asociar esta vitamina de manera sistemática. La isoniazida se combina con el piridoxal y su fosfato, e inhibe su capacidad de actuar como coenzima. Produce neuritis periférica, neuritis óptica con atrofia, sacudidas musculares, convulsiones, ataxia, mareo, parestesias, encefalopatía tóxica y alteraciones mentales de diverso tipo, incluidas las de carácter psicótico. A pesar de ello, no está contraindicada en pacientes epilépticos y psiquiátricos, pero la isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, por lo que aumenta sus niveles plasmáticos y puede llegar a ocasionar intoxicación fenitoínica.

Otras reacciones son: erupciones, fiebre, trastornos hematológicos (agranulocitosis, eosinofilia y anemia), vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas. Algunos desarrollan anticuerpos antinucleares y síndromes del tipo lupus de carácter reversible.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en el tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis, en todas sus formas. Su aplicación y dosis se exponen en D.

2. Rifampicina

2.1. *Actividad antibacteriana y mecanismo de acción*

La rifampicina (rifampina en Estados Unidos) es un derivado semisintético de un antibiótico complejo macrocíclico, la rifampicina B, obtenida de *Streptomyces mediterranei* (fig. 69-1).

Es un antibiótico de amplio espectro ya que inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es bactericida contra formas intracelulares y extracelulares de *M. tuberculosis, M. bovis* y casi todas las cepas de *M. kansasii;* además son susceptibles algunas cepas de micobacterias atípicas (tipo II o escotocromógenas: *M. scrofulaceum;* tipo III o no fotocromógenas: *M. avium intracellulare).* Es activa también frente a diversas cepas de *Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Legionella, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus* y *Klebsiella* (tabla 69-1).

La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de los bacilos y las bacterias, inhibe su actividad y suprime la iniciación de la formación de las cadenas de ARN. Esta acción no se lleva a cabo en la ARN-polimerasa del núcleo de células eucariotas y sólo a grandes concentraciones en la polimerasa mitocondrial. Desaparecen los ribosomas de los bacilos.

Aparece resistencia con rapidez *in vitro* e *in vivo* tanto en micobacterias como en otras bacterias *(Neisseria meningitidis),* en particular si se administra sola; esta aparición se demora considerablemente cuando se administra en asociación con isoniazida, etambutol, estreptomicina u otros fármacos antimicobacterianos. La resistencia se debe a modificaciones en la ARNpolimerasa que impiden la fijación del antibiótico (v. A, 3).

2.2. *Características farmacocinéticas*

La rifampicina por vía oral tiene una biodisponibilidad superior al 90 %; dosis de 600 mg proporcionan un nivel máximo de 7-8 μg/ml, pero la administración repetida induce la enzima desacetilante hepática e incrementa el aclaramiento biliar. El alimento interfiere en la velocidad y la intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales, atraviesa la placenta y la BHE; en personas normales, la concentración en el LCR es mínima, pero si existe inflamación meníngea, la concentración llega a ser el 50 % de la plasmática. Sufre desacetilación en el hígado y se transforma en 2,5-o-desacetilrifampicina, también activa, eliminándose en gran parte por la bilis; pero hasta el 50 % de la forma original lo hace por el riñón y la bilis, con lo que se alcanzan concentraciones terapéuticas en estos líquidos. En el intestino entra en la circulación enterohepática.

Debido a la inducción enzimática de sus propias enzimas (acopladas al citocromo P-450), la administración acelera el aclaramiento, de forma que la semivida desciende de 2-5 horas a menos de 2 horas a las 2 semanas. La probenecida reduce su excreción al bloquear la captación hepática. La isoniazida incrementa la semivida de la rifampicina en los acetiladores lentos al interferir en su metabolismo. A su vez, la rifampicina acelera el metabolismo de otros fármacos por inducción enzimática (v. a continuación).

Tabla 69-1. Actividad antibacteriana de la rifampicina

Especie bacteriana	CMI *in vitro* (μg/ml)
Mycobacterium tuberculosis	0,005-02
M. kansasii	0,25-1
M. marinum	0,25-1
M. scrofulaceum	4-16
M. avium-intracellulare	4-16
M. leprae	0,3[a]
Staphylococcus aureus	0,0003-0,012
Neisseria meningitidis	0,1-0,8
Haemophilus influenzae	0,1-0,8

[a] Obtenida en ratón *in vivo.*

2.3. *Reacciones adversas e interacciones*

La inmensa mayoría de los pacientes toleran bien la rifampicina; puede producir inicialmente algunas molestias digestivas, erupción cutánea, algias musculares y articulares y calambres en las extremidades, pero la reacción más frecuente e importante es de carácter hepático. En las primeras semanas puede aparecer una ictericia asintomática de tipo colestásico, que al parecer se debe a fenómenos de competencia entre la captación de bilirrubina y el fármaco en la célula hepática y que se resuelve en pocos días. Independientemente pueden aparecer signos de disfunción hepática, con aumento de la SGPT, más precoces que en el caso de la isoniazida; esta disfunción es más frecuente en alcohólicos, en enfermos hepáticos, en quienes reciben isoniazida simultáneamente y en los niños. La lesión celular es más difusa que en el caso de la hepatitis por isoniazida y con menos grado de inflamación periportal.

Se han descrito también síntomas de tipo neurológico: fatiga, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, desorientación, falta de concentración y parestesias.

A veces ocurre una reacción de tipo inmunológico, más frecuente según algunos si la administración es intermitente. Consiste en un síndrome de carácter gripal con disnea, sibilancias, a veces púrpura con trombocitopenia y leucopenia; rara vez pueden aparecer hemólisis con hematuria y hemoglobinuria e insuficiencia renal. En estos casos se debe reducir la dosis y si no basta, suspender la rifampicina.

Debe indicarse a los pacientes que la orina, las heces, la saliva, el sudor, el semen y las lágrimas pueden teñirse de rojo o naranja.

Existen bastantes *interacciones* de interés clínico. La rifampicina acelera el metabolismo de los esteroides corticales, anticonceptivos esteroideos, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metadona, digitoxina, quinidina, propranolol, ketoconazol; en consecuencia, disminuye la actividad de estos fármacos a menos que se aumenten sus dosis. En el caso de las dicumarinas, su actividad permanece disminuida hasta 5-7 días después de suspendida la rifampicina. La probenecida incrementa los niveles de rifampicina.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en la tuberculosis, en ciertas micobacteriosis atípicas y en la lepra (v. D; II, 2; III, 5, y tabla 69-2). En asociación con vancomicina se puede emplear en infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina y en infecciones por *Legionella,* en asociación con eritromicina.

2.5. Otros derivados

La **rifabutina** (ansamicina) es un derivado de la rifampicina S que posee gran actividad contra micobacterias, incluida *M. tuberculosis,* el complejo *M. avium-intracellulare* y *M. fortuitum.* En la tuberculosis experimental murina ha mostrado mayor actividad que la rifampicina, incluso en cepas resistentes a ésta. Se caracteriza por poseer gran afinidad por los tejidos, donde alcanza concentraciones 5-10 veces mayores que en plasma. Su semivida de eliminación es de unas 16 horas. En la actualidad se encuentra en fase clínica de investigación, particularmente en infecciones por micobacterias atípicas. La dosis es de 150-300 mg en una sola toma al día. Hasta el momento no se ha apreciado capacidad para inducir enzimas.

Tabla 69-2. Dosificación habitual de los principales fármacos antituberculosos

Fármaco	Dosis
Ácido para-aminosalicílico	150-200 mg/kg/día en 2-3 dosis con las comidas (máximo, 12 g/día)
Capreomicina	1 g/día IM, 2-4 semanas, seguida de 1 g 2 o 3 veces/semana durante 6-12 meses
Cicloserina	250 mg/12 h, por vía oral, 2 semanas; aumentar en 250 mg cada pocos días hasta un máximo de 1 g/día en varias dosis
Etambutol	15-25 mg/kg/día, por vía oral
Etionamida	0,5-1 g/día, por vía oral, en 1-3 dosis con las comidas
Isoniazida	Para tratamiento y profilaxis, véase el texto
Pirazinamida	20-35 mg/kg/día, por vía oral, en 1-3 dosis (máximo, 3 g/día)
Rifampicina	600 mg/día, por vía oral, o 10-20 mg/kg
Estreptomicina	1 g/día, IM, 2-3 semanas; después, 1 g, 2-3 por semana

3. Etambutol

3.1. Actividad antituberculosa y mecanismo de acción

El etambutol (fig. 69-1) es un fármaco sintético que actúa exclusivamente sobre las micobacterias en fase de crecimiento: *M. tuberculosis, M. bovis,* la mayoría de las cepas de *M. kansasii y* algunas atípicas del grupo III (no fotocromógenas). Su acción es bacteriostática, incluso sobre cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina. El mecanismo no está aún bien definido; a la concentración de 1 μg/ml parece que inhibe la síntesis de ARN u otro material intracelular. La resistencia al etambutol se produce lentamente y su incorporación al tratamiento tiene el gran valor de demorar la aparición de resistencias a otros tuberculicidas.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad de casi el 80 % y un $t_{máx}$ de 2-4 horas; 15 mg/kg proporcionan una concentración plasmática de 5 μg/kg. Se fija a proteínas en el 40 % y se excreta principalmente por riñón, en su mayor parte sin metabolizar, por mecanismos de filtración y secreción; la semivida es de 3-4 horas.

3.3. Reacciones adversas

A las dosis recomendadas es muy poco tóxico; en ocasiones puede producir algunas reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, artralgia, erupciones cutáneas y prurito, molestias gastrointestinales, cefalea, mareo, desorientación y alucinaciones. Por encima de los 15 mg/kg y de forma dosis-dependiente puede provocar neuritis retrobulbar con reducción de la agudeza visual y del campo visual, alteración de la percepción de colores y escotomas; de ahí la conveniencia de hacer una exploración visual antes de iniciar el tratamiento y prevenir a los pacientes para que informen de cualquier alteración que perciban en la visión, ya que la alteración es generalmente reversible. Puede producir hiperuricemia por competir con la secreción tubular de ácido úrico.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, de forma asociada. Su eficacia es grande en casos de recaídas y también cuando hay probabilidad de que las cepas hayan desarrollado resistencia a isoniazida y rifampicina (v. D y tabla 69-2).

4. Estreptomicina

Es un aminoglucósido cuya estructura, espectro y propiedades son expuestos en el capítulo 65. Fue el primer

tuberculostático que redujo la mortalidad de la tuberculosis. *In vitro* es bactericida frente al *M. tuberculosis* a concentraciones entre 0,4 y 10 μg/ml, pero *in vivo su* acción es sólo bacteriostática y actúa exclusivamente sobre los bacilos de localización intracelular. Desarrolla resistencia con gran rapidez cuando se administra como fármaco único, porque la proporción de bacilos primariamente resistentes es alta (1 de cada 10^6), localizados en las lesiones pulmonares cavitarias. Es frecuente que un paciente que muestra resistencia primaria a la isoniazida también la presente para la estreptomicina.

La eficacia de este fármaco en los primeros meses de tratamiento está ampliamente confirmada, administrada por vía parenteral en asociación con otros fármacos antituberculosos. Sus características farmacocinéticas y toxicidad se exponen en el capítulo 65. Las formas de aplicación en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias se detallan en D y en II.

5. Pirazinamida

5.1. Actividad antituberculosa

Es un análogo de la nicotinamida (fig. 69-1) que muestra actividad tuberculicida sólo en medio ácido, de ahí que su eficacia sea máxima frente a los bacilos de localización intracelular dentro de los macrófagos, a la concentración de 12,5 μg/ml. Inicialmente se la consideró un fármaco de segunda línea, pero su papel ha aumentado al incorporarla a los tratamientos modernos de duración corta, en asociación con la isoniazida y la rifampicina. Utilizada como fármaco único, se desarrollan resistencias con rapidez. Se desconoce su mecanismo de acción.

5.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral con un $t_{máx}$ de unas 2 horas (45 μg/ml con dosis de 1 g). Se distribuye por los tejidos y penetra en el LCR. Es metabolizada por hidrólisis, seguida de hidroxilación, siendo excretados los metabolitos por orina. La semivida de eliminación es de 10-16 horas.

5.3. Reacciones adversas

La más importante es la hepatotoxicidad, que guarda relación con la dosis. A la dosis de 3 g/día en asociación con isoniazida, la incidencia de lesiones hepáticas alcanza el 14 %, llegando a ser mortal en ocasiones; pero a las dosis más habituales de hasta 30 mg/kg/día, la incidencia de hepatotoxicidad es pequeña, sobre todo si la administración no supera los 2 meses. En cualquier caso, es necesario vigilar la función hepática.

Produce rutinariamente hiperuricemia que puede llegar a los 12-14 mg/dl, por inhibir la secreción de ácido úrico; si provoca síntomas de gota, se aconseja asociar alopurinol. En ocasiones provoca malestar, artralgias, fiebre, molestias digestivas, erupción cutánea y fotosensibilidad.

5.4. Aplicaciones terapéuticas

Véanse pautas de tratamiento en D, en II, y en la tabla 69-2.

C. FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

1. Etionamida

Es la tioamida del ácido isonicotínico (fig. 69-1), que presenta actividad bacteriostática a la concentración de 0,6-2,5 μg/ml frente al *M. tuberculosis, y* a la concentración de 10 μg/ml frente a micobacterias fotocromógenas. Su utilidad en la clínica humana se halla limitada por sus abundantes y frecuentes reacciones adversas.

Se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente por todo el organismo, atravesando la BHE hasta alcanzar concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas. Es ampliamente metabolizada en el hígado; su semivida plasmática es algo inferior a la de la isoniazida, pero permite administrarla cada 12 horas.

Produce con gran frecuencia molestias digestivas, con irritación gastrointestinal, náuseas, pirosis, vómitos y anorexia. Ello obliga a reducir la dosis a la mitad en el 50 % de los pacientes, con la consiguiente reducción en la eficacia. Causa también molestias de tipo neurológico, que comprenden desde neuropatías periféricas hasta alteraciones psiquiátricas. Provoca hepatotoxicidad en el 5 % de pacientes y en ocasiones puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

Para la aplicación clínica, véanse D y tabla 69-2.

2. Cicloserina

Es un antibiótico inicialmente producido por *Streptomyces orchidaceus* y actualmente sintetizado, análogo a la D-serina. *In vitro* tiene actividad bacteriostática frente a *M. tuberculosis* a la concentración de 5-20 μg/ml. Su acción se debe a la capacidad de competir con la D-serina en la síntesis de la pared bacteriana.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 horas, alcanzando concentraciones de 50 μg/ml. Se distribuye por todos los tejidos y atraviesa bien la BHE. Se metaboliza en un tercio y el resto es excretado de forma original por la orina donde alcanza concentraciones terapéuticas elevadas; en caso de insuficiencia renal se acumula. Su semivida es de 8-12 horas.

Las reacciones adversas principales implican al SNC; las reacciones neurológicas consisten en sacudidas musculares, temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas y ausencias; las psiquiátricas comprenden somnolencia, aturdimiento, confusión, nerviosismo, irritabilidad, reacciones psicóticas, depresivas y paranoi-

des; los episodios psicóticos ocurren en el 10 % de los pacientes. Está contraindicada en epilépticos. La mayor parte de estas reacciones se pueden evitar si se controlan los niveles plasmáticos.

Su utilización se señala en D y en II. La dosis inicial es de 250 mg cada 12 horas durante 2 semanas, para aumentar después 250 mg/día durante varios días, según la tolerancia. La dosis normal es de 500-1.000 mg/día repartidos en varias dosis; la concentración terapéutica (en el valle) ha de ser de 25-30 μg/ml.

3. Capreomicina

Es un antibiótico polipeptídico producido por *Streptomyces capreolus.* Las cepas susceptibles de *M. tuberculosis* son susceptibles a concentraciones de 1-50 μg/ml (en general, 10 μg/ml). Las concentraciones máximas plasmáticas son de unos 30 μg/ml. Su uso queda reservado para cepas resistentes. Se administra por vía parenteral (tabla 69-2). Puede producir acufenos, pérdida de audición, proteinuria, cilindruria y retención de nitrógeno y eosinofilia. No se debe administrar junto con la viomicina o la estreptomicina porque sus toxicidades se suman.

4. Ácido paraaminosalicílico

Es un derivado del ácido salicílico y análogo del ácido para-aminobenzoico (fig. 69-1) que se emplea como sal sódica o cálcica. Su acción se limita a ser bacteriostática débil, exclusivamente frente al *M. tuberculosis,* a concentraciones de 1 μg/ml. Administrado solo es de escasa utilidad por su baja actividad, pero, en asociación con isoniazida y estreptomicina, retrasa la aparición de resistencias. La necesidad de que las dosis sean altas y la frecuencia de molestias que origina contribuyeron a su sustitución por el etambutol; sin embargo, su bajo coste continúa favoreciendo su empleo en países de bajo desarrollo.

El mecanismo de acción es similar al de las sulfamidas y consiste en competir con el ácido para-aminobenzoico en la síntesis de folatos (v. cap. 68, I).

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1,5-2 horas, y se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos orgánicos, aunque apenas atraviesa la BHE. Se metaboliza en el 50 % por acetilación siendo excretados por orina los metabolitos y el PAS con rapidez; la semivida es de alrededor de 1 hora, aumentando algo en caso de insuficiencia renal. La probenecida retrasa la excreción del compuesto.

Las reacciones adversas son frecuentes y aunque en general no resultan graves, son lo bastante molestas para perturbar seriamente el cumplimiento terapéutico (20 %). Aparecen molestias gastrointestinales de índole muy diversa y cuadros de hipersensibilidad con manifestaciones variadas (fiebre, malestar, dermatitis, agranulocitosis, etc.).

Para la aplicación clínica véanse D y tabla 69-2. Su uso queda relegado a situaciones de recaídas que exigen nuevos tratamientos y a las resistencias primarias.

5. Otros fármacos

La **amikacina** es el antibiótico aminoglucósido más activo frente al *M. tuberculosis* y otras micobacterias (v. II). Si no suplanta a la estreptomicina, se debe a su mayor costo y a su mayor toxicidad, pero ha de tenerse en cuenta como sustituto válido en casos de recaídas y de resistencias a otros fármacos. Su farmacocinética y propiedades se analizan en el capítulo 65.

La **kanamicina** es menos activa, pero más barata que la amikacina. También sirve para casos de recaídas.

El **ciprofloxacino** y el **ofloxacino** inhiben el crecimiento de varias micobacterias, incluidas *M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare.* Pueden utilizarse en la tuberculosis resistente a otros fármacos, especialmente en pacientes con inmunodeficiencia adquirida, acompañados de otros agentes para evitar resistencias.

D. PAUTAS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

1. Tratamiento curativo

Durante muchos años, el régimen terapéutico más aceptado consistía en cursos de 18-24 meses en los que se asociaban isoniazida (I) (300 mg/día) y etambutol (E) (15-25 mg/kg/día) y, durante los primeros 2 meses, se añadía estreptomicina (ES) (1 g/día). Sin embargo, este régimen, que todavía se sigue en determinadas circunstancias, ha sido en gran parte sustituido por tratamientos más cortos en los que la rifampicina (R) y la isoniazida son los fármacos principales. El más extendido es el *régimen de 9 meses,* en que se combina la I (300 mg/día) con la R (600 mg/día), en una sola dosis diaria por vía oral, en ayunas. En las primeras etapas del tratamiento se recomienda asociar E (15 mg/kg) o ES (1 g), mientras se reciben los datos sobre la sensibilidad de los fármacos, por si hay resistencia primaria a alguno de ellos; esto es importante si se sospecha que puede haber resistencia sobre la base de que haya habido tratamientos previos o contacto con gérmenes resistentes o se haya adquirido la infección en países con un alto índice de resistencias a la isoniazida (África, Asia o Sudamérica).

Existe un régimen de 9 meses en que, transcurridos los dos primeros, se pasa a administrar 2 veces por semana R (600 mg) + I (900 mg).

Diversos trabajos demuestran la posibilidad de reducir aún más la duración del tratamiento, en *régimen de 6 meses.* Para ello se emplean los cuatro fármacos bactericidas: I, R, ES y pirazinamida (P). De este régimen cabe destacar la actividad de la P, a la dosis de 2-2,5 g/día, que ejerce su gran acción bactericida durante los primeros 2 o 3 meses; transcurridos éstos, se pueden suspender la P y la ES, con lo que se limita la toxicidad, manteniendo I + R hasta el final de los 6 meses. Es posible sustituir ES por E. Con este esquema, se estudia el modo de reducir aún más el período total de tratamiento a 3 o 4 meses.

Es preciso tener en cuenta que con la asociación I + R pueden aparecer resistencias a una de ellas, con lo que el paciente recibiría un solo fármaco activo y el riesgo de hepatotoxicidad aumenta.

2. Tratamiento de recaídas

Si inicialmente el paciente recibió I + E, o I + E + ES, y se ha vuelto resistente a la I, ésta se sustituirá por R. Cuando se sospeche resistencia a fármacos, se debe añadir a los previamente usados una combinación formada por dos o tres fármacos, en la que se incluya, al menos,

uno no usado de acción débil (etambutol, etionamida, PAS o cicloserina), hasta que se reciban datos sobre susceptibilidad. La asociación P + ES suele ser excelente, pudiendo ser sustituida la ES por la capreomicina. En infecciones resistentes a los cuatro grandes se utilizarán 3 o 4 de segunda línea junto con dosis altas de I (15 mg/kg).

3. Terapéutica preventiva

Se deben considerar dos casos: *a)* prevención de la infección en un individuo con Mantoux negativo (en ausencia de anergia) que ha mantenido contacto íntimo con el caso activo y *b)* prevención de la infección en un individuo que está ya infectado, pero no muestra actividad (Mantoux positivo claramente, pero no se aprecian signos radiológicos de actividad; la infección es subclínica). En el primer caso se habla de quimioprofilaxis verdadera, mientras que en el segundo se trata de quimioprofilaxis en una infección subclínica.

La profilaxis se realiza con un solo fármaco: isoniazida o rifampicina; lo más frecuente es usar isoniazida a la dosis en adultos de 4-5 mg/kg/día o 300 mg/día más piridoxina (15-50 mg/día); en niños, 10 mg/kg/día. Se repite el Mantoux a los 3 meses; si es negativo y ya no hay contacto con el enfermo, se suspende la medicación; si es positivo o se mantiene el contacto, se continúa el tratamiento durante 12 meses. Si la isoniazida no se tolera o está contraindicada, se sustituye por rifampicina, 600 mg/día.

4. Tuberculosis extrapulmonares

En la *meningitis tuberculosa,* la isoniazida alcanza concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas; se administra a la dosis de 10 mg/kg/día y algo mayores en niños, hasta que se confirme que el curso es favorable; después se reduce a las dosis habituales. La rifampicina alcanza también concentraciones adecuadas en LCR, por lo que debe usarse en forma asociada, a las dosis habituales. Si hay sospecha de resistencias por los datos epidemiológicos, tanto el etambutol como la pirazinamida y la etionamida alcanzan buenas concentraciones en LCR, no así los aminoglucósidos. Se recomienda la asociación de corticosteroides (prednisona, 60-80 mg/día).

En la *pericarditis tuberculosa,* el tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar, pero puede ser necesario añadir corticoides y debe valorarse la necesidad de la pericardiectomía.

En la *tuberculosis ósea* se utilizan los regímenes asociados que contengan isoniazida como base o rifampicina.

En la *tuberculosis renal* se emplean las asociaciones de fármacos múltiples, con el régimen isoniazida-rifampicina como base; la duración puede ser de 9 meses, aunque otros autores prefieren prolongarla a 2 años.

II. INFECCIONES POR MICOBACTERIAS ATÍPICAS

1. Fármacos utilizables

Las micobacterias atípicas varían considerablemente en su sensibilidad a los fármacos: unas son muy sensibles, mientras que otras son altamente resistentes. Dentro de una misma especie, la sensibilidad es también variable entre las diversas cepas. En la tabla 69-3 se exponen la clasificación más aceptada de las micobacterias y su sensibilidad a los fármacos basada en el porcentaje de cepas que, en condiciones *in vitro,* mostraron sensibilidad a las concentraciones farmacológicas que se pueden obtener en la clínica. Algunas especies son susceptibles a los fármacos que normalmente se emplean en el tratamiento de la tuberculosis: tal es el caso de la rifampicina, la isoniazida, los aminoglucósidos, el etambutol y otros tubercu-

Tabla 69-3. Susceptibilidad *in vitro* de micobacterias atípicas a diversos fármacos antiinfecciosos

Fotocromógenos I	*M. kansasii*	Claritromicina (4), rifampicina (4), estreptomicina (4), etionamida (4), amikacina (3), cicloserina (3), etambutol (3) e isoniazida (2)
	M. marinum	Rifampicina (4), amikacina (4), etambutol (4), claritromicina (4), kanamicina (4), minociclina (3) y doxiciclina (3)
Escotocromógenos II	*M. scrofulaceum*	Amikacina (4), eritromicina (4), estreptomicina (4), rifampicina (3), etionamida (2), e isoniazida (1)
No cromógenos III	*M. avium-intracellulare*	Claritromicina (4), rifabutina (4), clofazimina (3), etionamida (2), rifampicina (2), estreptomicina (2), amicacina (2), cicloserina (2) y etambutol (1)
Crecimiento rápido IV	*M. fortuitum*	Cefoxitina (4), cefmetazol (4), imipenem-cilastatina (4), amikacina (4), ciprofloxacino u ofloxacino (4), minociclina (4), o doxiciclina (2), cotrimoxazol (4) y claritromicina (3).
	M. chelonei	Claritromicina (4), azitromicina (4), amikacina (3), kanamicina (3), imipenem (2) y doxiciclina (1)
	M. chelonaei (abscessus)	Claritromicina (4), amikacina (3), cefoxitina (3) e imipenem (3)
Otras	*M. ulcerans*	Rifampicina (4), estreptomicina (4) y clofazimina (2)

Porcentaje de cepas que mostraron sensibilidad a los fármacos, a concentraciones alcanzables en terapéutica: 4: 81-100 %; 3: 61-80 %; 2:41-60 %; 21-40 %.
De Alford RH, 1995.

lostáticos menores. En cambio, otras responden a antibióticos propios de infecciones piógenas, como sucede con la eritromicina o algunas cefalosporinas.

Las infecciones por micobacterias atípicas han cobrado nueva actualidad por su implicación en la patología infecciosa de los enfermos inmunodeprimidos, especialmente *M. avium-intracellulare* y *M. scrofulaceum.*

La **rifampicina** es activa en varias micobacteriosis atípicas, como se indica en la tabla 69-1. Presenta buena actividad frente a *M. kansasii* y *M. marinum,* algo menor frente a *M. scrofulaceum, M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans,* y es en general ineficaz frente a *M. fortuitum.* No debe emplearse sola porque se desarrollan resistencias con facilidad.

La **isoniazida** inhibe el 40 % de las cepas de *M. kansasii* a la concentración de 1-5 μg/ml y sólo el 10-30 % de *M. intracellulare.* Debido a su limitada susceptibilidad, se emplean dosis altas de 10-15 mg/kg/día, lo que incrementa el riesgo de toxicidad.

Los aminoglucósidos son en general bastante útiles. La **estreptomicina** es muy eficaz en infecciones por *M. kansasii, M. scrofulaceum,* algo menos en las producidas por *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans,* e ineficaz frente a *M. fortuitum.* La **amikacina** actúa frente a *M. marinum,* pero es mucho menos activa frente a *M. fortuitum;* susceptibilidad intermedia muestra el *M. avium-intracellulare.*

El **etambutol,** la **etionamida** y la **cicloserina** actúan medianamente en infecciones por *M. avium-intracellulare.* La **capreomicina** es el único tuberculostático activo en infecciones por *M. fortuitum.*

La **rifabutina** inhibe el 90 % de las cepas de *M. avium intracellulare* a concentraciones de 2 mg/ml, habiéndose comprobado que reduce al 50 % aproximadamente la incidencia de la infección y la diseminación bacteriana, tras la administración de dosis de 300 mg/día, en pacientes de sida con menos de 200 $CD4/mm^3$.

La **eritromicina** es activa prácticamente sobre todas las cepas de *M. kansasii, M. scrofulaceum,* algunas cepas de *M. avium-intracellulare, M. chelonae* y *M. abscessus.* Sin embargo, es importante considerar que los nuevos macrólidos **claritromicina** y **azitromicina** poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *M. avium-intracellulare,* como se señaló en el capítulo 66; estos fármacos no deben ser utilizados en monoterapia por la facilidad con que se seleccionan cepas resistentes.

El **ciprofloxacino** es activo *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare,* considerándose en la actualidad una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana.

Algunos β-lactámicos **(cefoxitina, cefmetazol** e **imipenem)** han demostrado ser eficaces en el tratamiento de infecciones por *M. fortuitum* y *M. abscessus,* especies que también son sensibles a **doxiciclina** y **minociclina.** El **sulfametoxazol** es también activo sobre estas dos últimas especies de micobacterias, presentando también actividad, solo o asociado a **trimetoprima,** sobre *M. marinum* y *M. kansasii.*

La **clofazimina,** fármaco muy activo sobre *M. leprae* (v. III) es también activa *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare* a concentraciones de 1,6-2 mg/ml.

2. Utilización terapéutica

En las infecciones por *M. kansasii* se recomienda la asociación de isoniazida, rifampicina y etambutol, manteniéndose el tratamiento durante 2 años. Otra asociación válida es isoniazida, rifampicina y estreptomicina durante un año. En casos con mala respuesta o por aparición de resistencias, se pueden asociar 5 o 6 fármacos, incluidos productos de mayor toxicidad.

En infecciones por *M. scrofulaceum,* si es posible, se recomienda la limpieza quirúrgica de la zona afectada; en el tratamiento farmacológico se utilizan isoniazida, rifampicina, estreptomicina y cicloserina asociadas, siendo útil probablemente la claritromicina.

En el caso de *M. fortuitum* son útiles amikacina, cefoxitina, cefmetazol, doxiciclina, sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacino y ofloxacino; en general se utiliza la amikacina asociada a alguno de los otros fármacos señalados. Habitualmente, en la enfermedad pulmonar se recomienda comenzar el tratamiento con amikacina y cefoxitina o cefmetazol por vía intravenosa durante 4-8 semanas, continuando por vía oral con sulfametoxazol y doxiciclina más ciprofloxacino u ofloxacino al menos durante 6 meses.

Sin embargo, las infecciones por *M. avium-intracellulare* (MAC) todavía en este momento presentan mayores dificultades terapéuticas. Actualmente se consideran fármacos de primera línea claritromicina y azitromicina. Una pauta establecida asocia claritromicina (500 mg/12 horas) + etambutol (25 mg/día) + clofazimina (200 mg/día) o estreptomicina (10-12 mg/kg/día IM) o ciprofloxacino (750 mg/12 horas); este tratamiento se mantiene durante 1-2 meses continuando luego con claritromicina (750 mg/24 horas) + etambutol (15 mg/día), con o sin clofazimina (50-100 mg/día), durante 3-24 meses en pacientes sin sida. En el sida, si la infección es diseminada, el tratamiento generalmente debe mantenerse durante toda la vida. Teniendo esto en cuenta, es importante diseñar regímenes que sean eficaces y bien tolerados.

Se ha comprobado que la absorción oral de los fármacos está reducida en los pacientes con sida, alcanzándose en consecuencia concentraciones plasmáticas significativamente más bajas, lo que añade una dificultad más al tratamiento, sobre todo en infecciones, como las que se acaban de describir, en las que la sensibilidad de los microorganismos responsables es muy baja. Rifampicina y etambutol son los fármacos de peor absorción, siendo la absorción oral de rifabutina menos alterada. Además, estos pacientes requieren tratamiento simultáneo con otros fármacos (antibacterianos, antifúngicos, antirretrovirales, etc.), por lo que en ellos son extraordinariamente frecuentes los efectos adversos y las interacciones farmacológicas: rifampicina-ketoconazol o fluconazol-macrólidos (v. caps. 63, 66 y 71), entre las más importantes.

III. QUIMIOTERAPIA ANTILEPROSA

1. Objetivos terapéuticos

La lepra está causada por el *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen). Se distinguen tres tipos principales: las dos formas polares, tuberculoide y lepromatosa, y la intermedia o fronteriza *(borderline);* estos tipos están condicionados por la respuesta celular inmunológica al *M. leprae,* alta en la forma tuberculoide y formas intermedias, y muy pobre en la lepromatosa. Clínicamente, además de las dos formas polares, se distinguen varias formas dentro del tipo fronterizo, según que las características se aproximen más a la forma tuberculoide o a la lepromatosa.

El tratamiento fundamental de la lepra es quimioterápico. Sus objetivos son suprimir la infección en el paciente, impedir la transmisión y extensión a otras personas y evitar o tratar las reacciones lepromatosas; pero en la actualidad se están ensayando *vacunas* de diversa naturaleza a partir de *M. leprae* (sola o en combinación con BCG) o de otras micobacterias de crecimiento lento derivadas de *M. leprae,* que reaccionan antigénicamente de forma conjugada. También se ha desarrollado un complejo peptidoglucano obtenido de la pared celular del bacilo, con capacidad inmunogénica.

El primer fármaco con eficacia real y extensa fue la diaminodifenilsulfona o **dapsona,** que durante años constituyó el tratamiento único y básico de la enfermedad. Como era de esperar, la monoterapia con dapsona originó la aparición de resistencias por parte de la micobacteria, cada vez más numerosas y más extendidas por todo el mundo; estas resistencias fueron inicialmente secundarias, pero cada vez son más frecuentes los casos de resistencias primarias.

Simultáneamente surgió la presencia de micobacterias «persistentes», capaces de sobrevivir en el paciente durante muchos años, a pesar de la existencia de concentraciones plenamente terapéuticas; como es lógico, estos gérmenes provocan recaídas cuando la terapéutica cesa.

Por estos motivos, las autoridades sanitarias recomiendan el tratamiento con politerapia, una vez comprobada la eficacia (de diverso grado) de otros compuestos antileprosos: **rifampicina, clofazimina, etionamida** y **protionamida.** La normativa terapéutica se indica más adelante.

2. Dapsona

2.1. Actividad antibacteriana y mecanismo de acción

Pertenece al grupo de las sulfonas, cuya estructura se halla estrechamente relacionada con las sulfamidas (v. cap. 68). La dapsona es la sulfona más eficaz y menos tóxica (fig. 69-2).

Aunque actúa sobre diversas especies de bacterias, su acción fundamental es sobre *M. leprae;* el mecanismo es

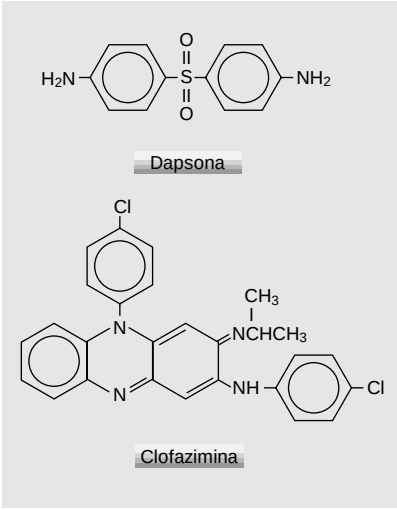


Fig. 69-2. Estructura de los fármacos antileprosos.

probablemente similar al de las sulfamidas, inhibiendo la síntesis de folatos. Es bacteriostática, aunque a las concentraciones que se aprecian en los tejidos puede ser débilmente bactericida. Se ha estimado que el 99,4 % de los bacilos desaparece tras 3-4 meses de tratamiento, pero el desarrollo de resistencias secundarias, sobre todo en pacientes lepromatosos (multibacilares), ha originado la aparición de recaídas y la propagación de resistencias primarias. Por eso ya no se emplea como agente único de tratamiento.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-3 horas; se fija a proteínas plasmáticas en el 50 %, se distribuye bien por todo el organismo y se fija a los tejidos donde se aprecia su existencia hasta 3 semanas después de suspendido el tratamiento. La concentración tisular en condiciones de equilibrio llega a ser de 2 μg/ml. Es metabolizada por acetilación y conjugación con glucuronato y sulfato. Entra parcialmente en la circulación enterohepática, pero los metabolitos se eliminan sobre todo por orina. La semivida es muy variable, entre 10 y 50 horas, con una media de 28 horas. El metabolismo es acelerado por la rifampicina.

2.3. Reacciones adversas y reacciones leprosas

En general son ligeras y poco frecuentes; puede producir náuseas, anorexia, mareos, cefalea y, en ocasiones, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. La hemólisis es dosis-dependiente; la dosis habitual de 100 mg no la produce, a menos que el paciente tenga deficiencia de la G-6-PD (v. cap. 10), pero 300 mg causan hemólisis incluso en individuos sanos.

Las sulfonas pueden producir una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona», que aparece hacia las 4-6 semanas de tratamiento y se ca-

racteriza por fiebre, malestar, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfadenopatías, metahemoglobinemia y anemia; a veces se suma una neuritis. Este cuadro se interpreta como resultado de la exacerbación inmunitaria y puede guardar relación con las denominadas «reacciones leprosas» que ocurren a lo largo del tratamiento hasta en el 50 % de los pacientes. Son de dos tipos:

Tipo 1, más frecuente en las formas tuberculoide e intermedia, y aparece en los primeros 6 meses. El síntoma más frecuente es la neuritis, que puede ser intensa; también se producen lesiones dérmicas y edemas de cara, pies o manos.

Tipo 2, más frecuente en la lepra lepromatosa, de aparición más tardía, en forma de eritema nodoso leproso. Aparecen nódulos en la piel, con fiebre y malestar, acompañados de brotes de neuritis, orquitis, artritis, iridociclitis, proteinuria, linfadenopatías, lesiones vesiculares y bullosas.

Estas reacciones requieren tratamiento con frecuencia; de entrada, no se debe reducir o suspender la medicación antileprosa. Las reacciones inflamatorias exudativas responden bien, según la intensidad, a antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos; la prednisona se inicia con 60 mg/día y se disminuye paulatinamente. Las reacciones de tipo 2 requieren también prednisona y responden bien a la **talidomida,** que se inicia con 500 mg/día, disminuyendo en 2 semanas a 100 mg/día; su empleo está contraindicado en mujeres embarazadas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se exponen en III, 5.

2.5. Otros derivados sulfónicos

La **acedapsona** es un derivado de la dapsona, de acción prolongada, que se utiliza en inyección IM *depot,* ya que la absorción es muy lenta, con un $t_{máx}$ de 22-35 días. En el organismo se convierte en dapsona. La semivida es de más de 40 días. Proporciona concentraciones terapéuticas a la dosis de 300 mg que persisten unos 100 días. Se aplica unas 6 veces al año y se usa en áreas en las que resulta difícil mantener un control frecuente.

La **sulfoxona** es una sulfona disustituida, que se absorbe más incompletamente que la dapsona por vía oral, pero que puede sustituirla cuando la dapsona no es tolerada a causa de las molestias digestivas.

3. Clofazimina

3.1. Actividad antileprosa

Es un colorante riminofenazínico (fig. 69-2) con actividad bactericida sobre *M. leprae,* de grado intermedio entre la dapsona y la rifampicina. Es el tratamiento de elección en los casos de resistencia primaria y secundaria o en pacientes con intolerancia a las sulfonas o con deficiencias en G-6-PD. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha comprobado que es capaz de unirse al ADN.

Tiene también actividad antiinflamatoria, por lo que se recomienda también su uso en las reacciones leprosas antes descritas, sobre todo las de tipo 2. De hecho, se acumula en los macrófagos, donde altera el procesamiento de los antígenos. La dapsona puede reducir la actividad antiinflamatoria de la clofazimina.

3.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es muy variable; del 9 al 74 % de una dosis aparece en las heces. Se distribuye ampliamente en los tejidos, pero se acumula sobre todo en las células del sistema reticuloendotelial de hígado, bazo, pulmón, piel, etc., lo que hace que permanezca en el organismo durante un tiempo muy prolongado. Se calcula que una dosis de 100 mg proporciona niveles de 0,4-3 μg/ml, con una semivida de unos 70 días. Debido a su gran liposolubilidad, su excreción es lenta; lo hace por bilis y, en menor grado, por orina.

3.3. Reacciones adversas

Puede producir moderada intolerancia digestiva, por actuar sobre todo en el intestino delgado, pero con dosis de 100 mg o menos la tolerancia es buena. La reacción más molesta es la pigmentación de piel, conjuntivas y líquidos orgánicos, con colores que varían del rojo al marrón; las lesiones de la piel son también coloreadas con tonos malva, grises o negros.

Puede producir fotosensibilidad y reducción de las secreciones sudorípara y lagrimal.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Véase sección III, 5 de este capítulo.

4. Otros antileprosos

La **rifampicina** es un poderoso y rápido bactericida de *M. leprae,* a concentraciones de 0,3 μg/ml. En infecciones experimentales muestra gran rapidez en suprimir el estado infeccioso, superior a la de los otros compuestos, pero a las dosis recomendadas en la clínica humana, su acción no es más rápida que la de los demás. Se producen resistencias a lo largo del tratamiento, por lo que se recomienda no emplearla sola. Las propiedades farmacológicas se explican en I, B, 2, y su utilización en el tratamiento de la lepra en 5.

La **etionamida** y la **protionamida** tienen una moderada actividad bactericida frente a *M. leprae.* Se pueden emplear en regímenes politerápicos, como alternativas a la clofazimina cuando ésta no sea tolerada o aceptada. La dosis con ambas es de 250-375 mg/ día, pudiendo llegar a 500 mg/día. Las propiedades de la etionamida se explican en I, C, 1.

5. Pautas terapéuticas

Para las formas paucibacilares (lepra de forma indeterminada, tuberculoide y fronteriza) si el *M. leprae* es

sensible a la dapsona: dapsona, 100 mg/día y rifampicina, 600 mg/mes durante 6 meses; actualmente, no se recomienda mantener el tratamiento más tiempo, a menos que existan reacciones tratadas con esteroides; en tal caso se mantiene la dapsona.

En las formas multibacilares (lepromatosa, fronteriza lepromatosa y fronteriza media), la recomendación actual de la OMS es iniciar el tratamiento con tres fármacos, dada la frecuencia de resistencias a dapsona y la rapidez con que se forman para la rifampicina. Se administra dapsona, 100 mg/día, rifampicina, 600 mg/día, y clofazimina, 50 mg/día o 100 mg/2 días (en algunas circunstancias, 300 mg de clofazimina, una vez al mes). Si no se tolera o acepta la clofazimina, es sustituida por etionamida o protionamida, 250-375 mg/día. Esta pauta se da durante 2 años como mínimo o hasta que las muestras se vuelven negativas, que pueden ser muchos más (10 años para la lepromatosa, 4-6 para las fronterizas).

BIBLIOGRAFÍA

Alford RH, Wallace RJ. Antimycobacterial agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4.ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone, 1995.

Angel JH. The case for short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 1983; 26: 1-8.

Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1667-1671.

Bass JB Jr, Hawkins EL. Treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1439-1441.

Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis. Annu Rev Biochem* 1996; 65: 215-239.

Bullock WE. Rifampin in the treatment of leprosy. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 5606-5613.

Centers for Disease Control. Primary resistance to antituberculosis drugs. *MMWR* 32: 521-523, 1983.

Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 23: 56-74.

Grosset JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11(supl 2): S347-S352.

Hastings RC, Franzblau SG. Chemotherapy of leprosy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 231-245.

McFarland EJ, Kuritzkes DR. Clinical features and treatment of infection due to *Mycobacterium fortuitum/chelonae complex.* En: Remington JS, Swartz MN, eds. Current clinical topics in infectious diseases. Massachussets: Blackwell Science Publications, 1993.

Meyers WM, Marty AM. Current concepts in the pathogenesis of leprosy: clinical, pathological, immunological and chemotherapeutic agents. *Drugs* 1991; 41: 832-856.

Peloquin CA. *Mycobacterium avium complex* infection. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations that may improve clinical outcomes. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 132-144.

Sensi P. Approaches to the development of new antituberculosis drugs. *Rev Infect Dis* 1989, 11(supl 2): S467-S470.

Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-705.

Stead WW, Dutt AK. Chemotherapy for tuberculosis today. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 94-101.

Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity: Sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981; 117: 38-39.

WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control-programmes. WHO Technical Report Series n.° 675. Ginebra: WHO, 1982.

70

Fármacos antifúngicos

A. Mediavilla y *J. Flórez*

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Características generales de las micosis

A efectos terapéuticos resulta útil clasificar las infecciones por hongos en superficiales, profundas y sistémicas o diseminadas.

Las micosis superficiales pueden subdividirse en:

a) **Dermatofitosis** o **tiñas,** producidas por diversas especies de hongos: *Epidermophyton, Trichophyton* y *Microsporum.*

b) **Candidiasis,** producidas por varias especies del género *Candida: C. albicans, C. parapsilopsis, C. pseudotropicalis,* etc., siendo sin duda *C. albicans* la cultivada con mayor frecuencia. La infección por *Candida* puede aparecer en cualquier localización, pero su incidencia es mayor en diversas mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.); es especialmente importante la candidiasis cutaneomucosa, que afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

En general, las **micosis superficiales** se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero los hongos más resistentes, la afectación del pelo y las uñas o las situaciones de riesgo especial pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica (p. ej., griseofulvina o derivados imidazólicos por vía oral). En la candidiasis cutaneomucosa con frecuencia se hace el tratamiento por vía sistémica y tópica simultáneamente.

Las **micosis profundas** y **sistémicas** pueden ser producidas por diferentes hongos, entre los que destacan: *Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Mucor* y *Paracoccidioides* (tabla 70-1). Estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente, el hongo se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos. En la candidiasis diseminada, el foco inicial puede encontrarse en la piel o las mucosas. Por último, los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. Todas estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica (tabla 70-1).

Es importante señalar el incremento actual en el número de infecciones de cualquier localización producidas por hongos y su gravedad. Esto se debe fundamentalmente: *a)* al uso creciente de fármacos inmunodepresores en el tratamiento del cáncer y en la prevención del rechazo en los trasplantes de órganos, *b)* la existencia de enfermedad asociada a déficit inmunitario (como el sida) y *c)* la utilización, muchas veces no justificada, de antibióticos de amplio espectro durante períodos prolongados de tiempo. Además, las infecciones sistémicas por hongos, como ocurre con muchas infecciones bacterianas, se ven favorecidas por las múltiples vías de entrada generadas por la moderna tecnología diagnóstica y terapéutica. Su tratamiento debe hacerse una vez establecido el diagnóstico correcto; sin embargo, con frecuencia, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, se realiza un diagnóstico por exclusión ante la falta de respuesta del paciente al tratamiento con fármacos antibacterianos y/o antivíricos.

2. Clasificación de los antifúngicos

a) Antibióticos:

α) De estructura poliénica: vía sistémica y tópica: **anfotericina B;** vía tópica: **nistatina** y **natamicina.**

β) De estructura no poliénica: **griseofulvina** (vía oral).

b) Azoles:

α) Imidazoles: **miconazol** y **ketoconazol.**

β) Triazoles: **itraconazol, fluconazol, saperconazol** y **voriconazol.**

γ) Para uso exclusivamente tópico: **bifonazol, butoconazol, crolmidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol** y **terconazol.**

c) Alilaminas: **terbinafina** y **naftifina.**

d) Pirimidinas fluoradas: **flucitosina.**

Tabla 70-1. Terapéutica de las principales micosis profundas y diseminadas

Infección	Hongo	Forma clínica	De elección	Alternativa
Aspergilosis	*Aspergillus* (generalmente *A. fumigatus)*	Diseminada o pulmonar invasiva	Anfotericina B (IV)	¿Itraconazol (oral)?
		Pulmonar no invasiva	—	—
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	Diseminada o pulmonar invasiva	Anfotericina B (IV)	Ketoconazol (oral)
		Pulmonar no invasiva	—	Itraconazol (oral)
Candidiasis	*Candida albicans* *C. parapsilosis* *C. tropicalis*	Diseminada	Anfotericina B Flucitosina	Fluconazol
		Micocutánea crónica	Ketoconazol	Anfotericina B Fluconazol
Coccidioidomicosis	*Coccidioides*	Meníngea	Anfotericina B (intratecal + IV)	
		Diseminada o crónica	Anfotericina B (IV)	Ketoconazol Itraconazol
		Pulmonar aguda	—	—
Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*	Diseminada o meníngea	Flucitosina (oral) + Anfotericina B (IV)	Anfotericina B (IV) Fluconazol Itraconazol
		Localizada	Anfotericina B	Ketoconazol
Cromomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *F. compactum* *F. dermatitidis* *Phialophora verrucosa* *Cladosporium carrioni*	Subcutánea	Flucitosina + Anfotericina B	Ketoconazol Itraconazol
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	Diseminada o extracutánea Cutaneolinfática	Anfotericina B Yoduro potásico	Ketoconazol Itraconazol
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	Diseminada o crónico-cavitaria	Anfotericina B	Ketoconazol Itraconazol
		Pulmonar aguda	—	
Mucormicosis	*Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella, Absidia*	Diseminada o rinocerebral Pulmonar Gastrointestinal	Anfotericina B (IV)	
Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	Cutaneolinfática y viscerolinfática	Ketoconazol	Anfotericina B Itraconazol

e) Otros: **clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico, ciclopirox** y **haloprogina,** para uso tópico. **Yoduro potásico,** para uso sistémico.

f) En investigación:

α) Inhibidores de la quitín-sintetasa: **polioxinas** y **nicomicinas.**

β) Equinocandinas: **cilofungina.**

γ) Pradimicinas.

II. ANTIBIÓTICOS

1. Anfotericina B

1.1. Estructura y mecanismos de acción

La anfotericina B es producida por el *Streptomyces nodosus.* Su molécula está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófo-

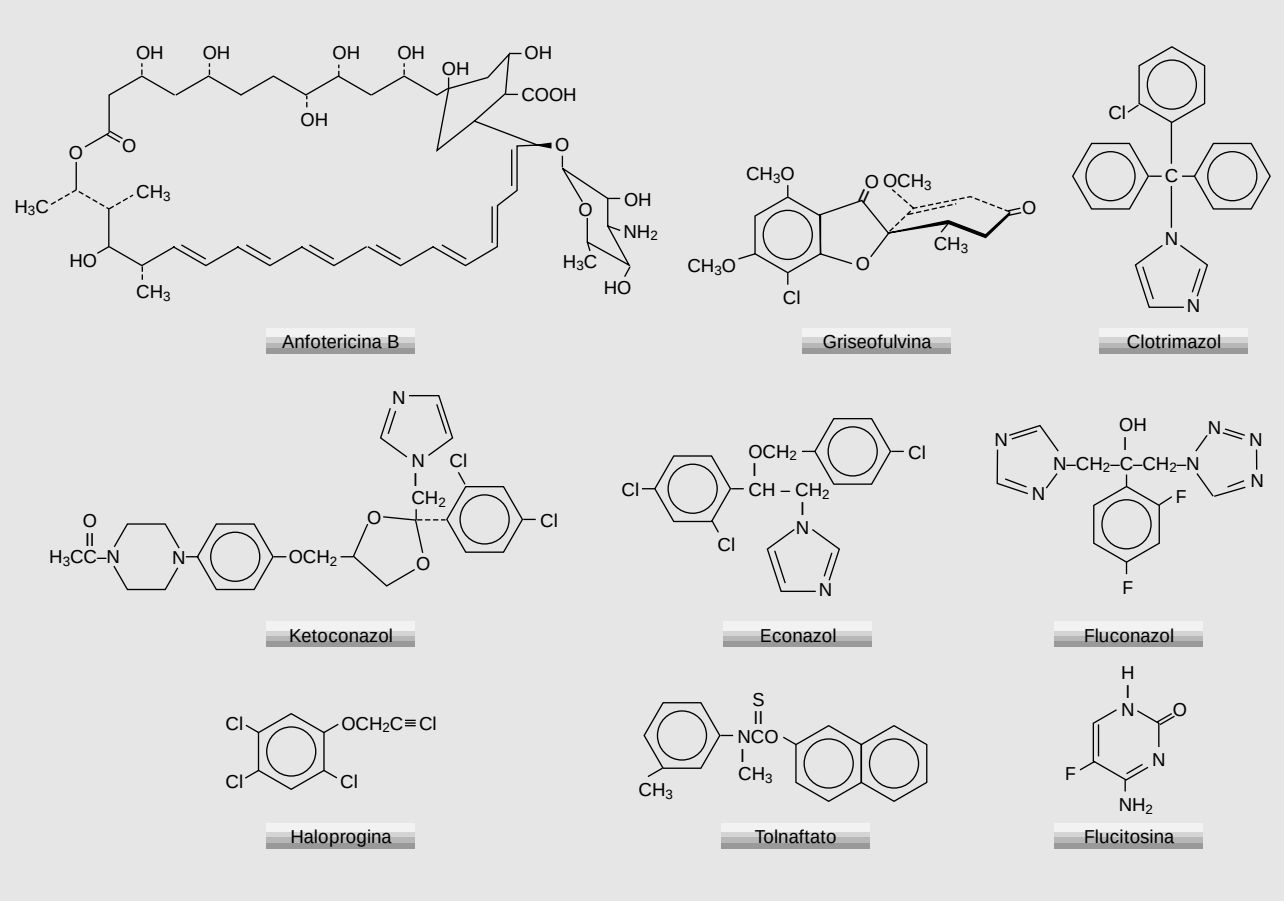


Fig. 70-1. Estructura de fármacos antifúngicos.

ba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa (fig. 70-1). Esta estructura convierte en anfipática a la molécula y es responsable de su peculiar acción sobre las membranas. Puede comportarse como fungostático o fungicida, lo que depende de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección.

Se fija ávidamente a los esteroles de la membrana de las células eucariotas (mamíferos, hongos y protozoos), pero no de las procariotas (bacterias); sin embargo, es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos, lo que explica su relativa especificidad. Como consecuencia de esta fijación se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno, y la consiguiente acción letal sobre la célula fúngica.

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3-β-glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el probable papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle hasta la actualidad.

La anfotericina B, además, produce una acción estimulante de las células del sistema inmunológico, macrófagos especialmente, que es oxidación-dependiente. Esta acción inmunomoduladora aumenta si existe peróxido de hidrógeno y puede ser debida a la autooxidación del fármaco con formación de radicales libres o a un aumento en la permeabilidad de la membrana, especialmente para cationes monovalentes. Estos efectos sobre la célula del huésped pueden contribuir a sus propiedades antifúngicas.

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina; esto puede deberse a que la modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.

1.2. Actividad antifúngica

Presenta un espectro muy amplio (tablas 70-1 y 70-2) y es todavía el fármaco de elección en la mayoría de las infecciones sistémicas por hongos. Si bien más adelante se señalarán las indicaciones terapéuticas específicas y las alternativas existentes en la actualidad, es eficaz en el tratamiento de criptococosis, candidiasis, esporotricosis extracutánea, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis y mucormicosis. Tiene cierta eficacia, aunque no es de elección, en la leishmaniasis subcutánea producida por *Leishmania brasiliensis* (v. capítulo 73).

Tabla 70-2. Terapéutica de las micosis superficiales

Enfermedad	Fármaco	Dosis adultos	Dosis niños
1. *Tinea corporis* y *tinea faciei*	*Tópicos (1):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Sistémicos:		
	Griseofulvina	10 mg/kg/día	
	Fluconazol	50-100 mg/día	> 3 años: 3 mg/kg/24 h
	Itraconazol	50-200 mg/día	5 mg/kg/día
	Terbinafina	250 mg/día	< 20 kg: 62,5 mg/día 20-40 kg: 125 mg/día
2. *Tinea cruris*	*Tópicos (2):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
3. *Tinea pedis* y *T. manuum*	*Tópicos (3):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Otros: tolnaftato, haloprogina y ciclopirox		
	Sistémicos:		
	Itraconazol	50-200 mg/día	5 mg/kg/día (como en 1)
	Terbinafina	250 mg/día	
4. *Tinea capitis* y *T. barbae*	*Sistémicos:*		
	Griseofulvina	500 mg/día (dividido en 4 dosis)	250 mg/día (dividido en 4 dosis)
	Alternativas: itraconazol		
	Terbinafina		
5. *Tinea unguium*	*Tópicos:*		
	Amorolfina		
	Tioconazol		
	Ciclopirox		
	Bifonazol-urea		
	Sistémicos:		
	Fluconazol	100-200 mg/día	
	Itraconazol	400 mg/día (1 semana/mes, durante 3-4 meses)	
	Terbinafina	500 mg/día (1 semana/mes, durante 3-4 meses)	

Tratamiento tópico: (1) aplicar hasta 2 cm por fuera de la zona afectada 2 veces/día, durante 2 semanas aproximadamente; (2) mantener varias semanas; (3) aplicar 2 veces/día durante 4 semanas (excepcionalmente, duración superior a 2 meses).

Se ha descrito la aparición de resistencias de *C. albicans* en el curso de tratamientos. Dada la variabilidad de las CMI en función del método utilizado, su determinación tiene escaso valor clínico.

1.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 5 %, por lo que la vía de elección es la IV y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las lipoproteínas en el plasma (91-95 %), a los eritrocitos y al colesterol. También se fija a los tejidos, probablemente a las membranas celulares, por lo que su volumen de distribución es grande (unos 4 l/kg). Penetra mal en los diversos compartimientos del organismo, apenas atraviesa la BHE, si bien atraviesa la placentaria.

La concentración plasmática máxima, tras la administración intravenosa, puede estar relacionada con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión. En adultos, una infusión IV de 0,6 mg/kg produce una concentración plasmática máxima de 1 a 3 mg/l; esta concentración cae rapidamente hasta alcanzar una fase estable prolongada de 0,2-0,5 mg/l aproximadamente. La concentración de anfotericina B en líquidos peritoneal, pleural y sinovial son habitualmente menores del 50 % de la concentración plasmática, mientras que en el LCR no llega al 4 % apro-

ximadamente de la concentración plasmática. Se metaboliza en el hígado parcialmente y se elimina por bilis y por orina en escasa proporción.

La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una semivida inicial de 24-48 horas, seguida de una fase de eliminación más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a una redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta. Se han demostrado niveles detectables del antibiótico en bilis más de 12 días después de su administración, en orina después de 27-35 días y en algunos tejidos, como el hepático y el renal, 12 meses después de finalizado el tratamiento.

Puesto que sólo el 5-10 % del fármaco es excretado por orina o bilis, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La hemodiálisis habitualmente no modifica la concentración plasmática de anfotericina B, excepto en pacientes hiperlipidémicos en los que la concentración disminuye aparentemente debido a la unión a la membrana de diálisis del complejo anfotericina B-lipoproteínas.

El perfil farmacocinético de este antibiótico varía en los niños en los que se ha descrito un volumen de distribución menor (< 4 l/kg) y mayor aclaramiento (> 0,026 l/h). Se encuentran reducidas las concentraciones plasmáticas máximas, siendo del 50 % aproximadamente de las alcanzadas en los adultos con dosis equivalentes.

En la insuficiencia renal grave puede aumentar el aclaramiento plasmático total de anfotericina, apareciendo una disminución en la concentración plasmática del fármaco; puesto que la eliminación renal de la anfotericina sin modificar es más baja en los pacientes urémicos, el incremento en el aclaramiento del fármaco en estos pacientes no puede explicarse por las modificaciones en la función renal. Aunque no se han identificado metabolitos de la anfotericina B, parece evidente que la principal vía de eliminación es la hepática. Esto sugiere que el aclaramiento hepático aumenta cuando falla la función renal.

1.4. Reacciones adversas

Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración.

Pueden considerarse dos tipos de reacciones adversas:

a) De aparición inmediata. La administración IV del fármaco se acompaña, en la mayoría de los pacientes, de un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25-50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la infusión del antifúngico.

b) En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento. Durante el tratamiento con anfotericina B, prácticamente en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrólitos en los túbulos proximal y distal. Estas alteraciones están relacionadas con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana, el principal mecanismo de su acción antifúngica. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico.

Se han intentado numerosos métodos para disminuir la nefrotoxicidad de la anfotericina B, habiéndose demostrado que el aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatrémicos reduce la toxicidad renal del fármaco. Sin embargo, ni la administración de manitol o bicarbonato sódico ni las diferentes modificaciones de las pautas de administración probadas han demostrado disminuir de manera significativa la nefrotoxicidad de la anfotericina. Se ha introducido en terapéutica la anfotericina B liposómica, (v. más adelante), que al parecer es menos tóxica y tiene mayor eficacia terapéutica en algunos casos.

Además, la anfotericina B produce tromboflebitis, que se puede prevenir asociando 100 U de heparina a la infusión, hipopotasemia, hiponatremia y acidosis. También se han descrito anemia y trombocitopenia. La administración IV rápida (menos de 60 min) puede producir arritmias y paro cardíaco. Por vía intratecal puede ocasionar náuseas, vómitos, retención urinaria, cefalea, radiculitis, paresia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Teniendo en cuenta su amplio espectro antifúngico (tablas 70-1 y 70-2) y la escasa eficacia de otros tratamientos, la anfotericina es el fármaco de elección en el tratamiento de la mayor parte de las infecciones sistémicas por hongos: aspergilosis invasiva de origen pulmonar o extrapulmonar, candidiasis, criptococosis y coccidioidomicosis (meningitis, o de otra localización si no responde a derivados imidazólicos), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis y esporotricosis no cutánea.

Forma de administración y dosis. Dosis de prueba: 1 mg en 20 ml de suero glucosado (5 %), administrarlo en 15-20 min. Si se produce reacción (escalofríos, temblor, etc.), debe disminuirse la dosis a 0,1 mg y administrarla en 3-6 horas, aumentándola según tolerancia (0, 25 mg/kg en 2-4 horas). Debe continuarse el tratamiento con 0,5 mg/kg/día en 500 ml de suero glucosado (concentración de 0,1 mg/ml). Para prevenir su toxicidad se recomienda añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si se emplea la vía central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100-200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

Es necesario tener en cuenta que, aunque el fármaco en solución puede ser parcialmente inactivado por la luz,

no debe ser protegido de ésta, puesto que es fundamental comprobar que la solución se mantiene sin precipitar. Este hecho es mucho más importante que la escasa pérdida de actividad que puede ocurrir durante el tiempo de infusión.

Con el fin de disminuir la dosis de anfotericina para reducir su efecto nefrotóxico y lograr un efecto antifúngico sinérgico, en algunos procesos puede asociarse la flucitosina (0,3 mg/kg/día de anfotericina B más 37,5 mg/kg cada 6 horas de flucitosina) si no hay alteraciones de la función renal.

Por vía intratecal se administra disuelta en solución de dextrosa al 10 % o en 5 ml de LCR; la dosis inicial es de 0,05 mg, aumentando después en 0,1 mg, 3 veces a la semana, hasta llegar a 0,5 mg, 2-3 veces por semana. Suelen añadirse 10-15 mg de succinato de hidrocortisona para reducir la intensidad de las reacciones. Se han utilizado tanto la localización lumbar como la cisternal y la intraventricular.

Por vía intraarticular, la dosis total es de 5-15 mg, que se repite a las 2 semanas. En aplicación tópica es útil para el tratamiento de candidiasis cutáneas y algunas mucocutáneas agudas, pero no sirve en las tiñas.

1.6. Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Desde la introducción en terapéutica de la anfotericina B y fundamentalmente debido a su elevada toxicidad, se han realizado numerosos intentos para lograr derivados que, conservando idéntica actividad antifúngica, carecieran de los inconvenientes del fármaco original.

En la actualidad, esto se ha logrado al menos en parte con las nuevas formulaciones de anfotericina B que se comentan a continuación:

a) Anfotericina B liposómica. En esta forma farmacéutica la anfotericina B se encuentra incluida en liposomas.

Los liposomas son vesículas microscópicas cuyo diámetro varía entre 0,1 y 20 µ, formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimiento acuoso. Existen tres tipos de liposomas; *a)* liposomas grandes, de tamaño variable con múltiples capas, conocidas en la literatura en lengua inglesa con las siglas MLV *(multilamellar vesicles); b)* liposomas grandes de una sola capa y tamaño más homogéneo (> 0,1 µ de diámetro), denominados LUV *(unilamellar vesicles),* y *c)* liposomas pequeños de una sola capa y menos de < 0,15 µ de diámetro (SUV). El comportamiento de estas partículas después de su administración parenteral depende de sus características físico-químicas (tamaño, rigidez de sus capas y carga eléctrica). Las vesículas cargadas positivamente o neutras se mantienen en la circulación durante más tiempo que las de idéntico tamaño que poseen cargas negativas. La incorporación del fármaco incluido en los liposomas, en el interior de las células, puede ocurrir por un proceso de adsorción, seguido de la liberación del contenido en el líquido extracelular, penetrando posteriormente el fármaco dentro de la célula, por difusión. La penetración de los liposomas en el espacio intracelular también puede producirse por fagocitosis, siendo las enzimas lisosómicas las responsables de la degradación del liposoma con la consiguiente liberación del fármaco contenido en su interior. La fagocitosis es el mecanismo más importante para las vesículas LUV y MLV.

Además, puede producirse un intercambio de lípidos entre los componentes del liposoma y la membrana celular. La incorporación intracelular de fármacos lipófilos, como la anfotericina B, puede ocurrir por este mecanismo.

En la anfotericina B liposómica comercializada hasta la actualidad (AmBisome), el fármaco activo se encuentra incluido en liposomas de pequeño tamaño o SUV; en su formulación final, la concentración de anfotericina es de 50 mg/350 mg de lípidos. Con esta formulación se consigue reducir la toxicidad de la anfotericina, conservando idéntico espectro antifúngico. La eficacia terapéutica del nuevo preparado parece que es mayor; esto puede explicarse, por una parte, por la mejor tolerancia, lo que permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados y, por la otra, por mayor difusión tisular. La concentración en el LCR supera, según algunos estudios, en 2-3 % la alcanzada con la anfotericina convencional, habiéndose descrito respuesta favorable al tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con mala respuesta al tratamiento previo con fluconazol y con anfotericina B convencional. Son también mayores las concentraciones muscular y hepática. Sin embargo, parece que la concentración en tejido pulmonar es menor. Estas diferencias podrían explicarse por la especial afinidad del fármaco por las células del sistema reticuloendotelial. Las dosis utilizadas con esta forma de anfotericina son de 1-5 mg/kg/día.

b) Complejo lipídico de anfotericina B. Es un complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípido; el fármaco se encuentra en una suspensión de partículas planas de 1,6-11 µ de diámetro. Las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son de aproximadamente 1/5 de las obtenidas tras la administración de anfotericina B convencional, pero esto se compensa por la posibilidad de administrar dosis mucho más altas (5 mg/kg/día; cinco veces mayores que las de anfotericina B convencional) puesto que esta formulación es mejor tolerada. Se han descrito aumento de las transaminasas y leucopenia transitoria. También tras la administración de este preparado se han obtenido respuestas favorables en el tratamiento de la meningitis criptocócica, siendo su eficacia similar a anfotericina B en el tratamiento de candidiasis de diferente localización.

c) Anfotericina B en dispersión coloidal. Complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar. Las partículas tienen forma de disco con un diámetro de 122 nm de diámetro y un espesor de sólo 4 nm. Este preparado presenta un color amarillo en solución, similar al que produce la anfotericina B convencional; sin embargo, su farmacocinética difiere notablemente obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas, demostradas experimentalmente.

Por último, en algunos hospitales europeos, incluido nuestro país, se está utilizando la *anfotericina B convencional mezclada con «Intralipid»,* un producto utilizado

Tabla 70-3. Características farmacocinéticas de los diferentes preparados de anfotericina B

Dosis (mg/kg/día)	$C_{máx}$ (mg/l)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (ml/min/kg)	V_{SS} (l/kg)	AUC (mg/l/h)
Anfotericina B convencional					
0,1	0,54	31	0,17	0,5	8,1
0,25	0,99	50	0,17	0,74	21
Anfotericina B complejo lipídico					
0,1	0,12	19	1,5	1,7	1,4
0,25	0,21	27	1,2	2,6	4,3
0,5	0,26	45	1,3	3,9	7,0
Anfotericina B liposómica					
3,0	10-35	0,4 ($t_{1/2\beta}$; 26)	21	—	211
4,0	11-35	0,62 ($t_{1/2\beta}$; 38)	21	—	419
5,0	25-59	0,83($t_{1/2\beta}$; 32)	16	—	523

De Janknegt et al, 1992.

para nutrición parenteral. Existen datos en la literatura que sugieren que esta forma de preparación es menos estable y puede producir mayor grado de nefrotoxicidad que la anfotericina en solución de dextrosa al 5 %. Asimismo, es importante tener en cuenta que esta preparación, más barata que las otras formas lipídicas de anfotericina B descritas, no están estandarizadas y pueden carecer de los controles de calidad necesarios. A pesar de estos inconvenientes, existen algunos estudios en los que se demuestran respuestas favorables con este preparado en el tratamiento de candidemias en pacientes neutropénicos, sugiriéndose menor toxicidad.

De estas nuevas formulaciones de anfotericina B han sido comercializadas en España, hasta la actualidad, la anfotericina B liposómica y la anfotericina B-complejo lipídico. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos preparados quedan reflejadas en la tabla 70-3.

2. Nistatina

Es un antibiótico antimicótico de aplicación tópica exclusivamente, producido por *Streptomyces noursei.* Al igual que la anfotericina B tiene estructura poliénica y posee acción fungostática y fungicida, según la concentración; el mecanismo es similar al de la anfotericina B. En cambio, carece de actividad frente a bacterias, virus y protozoos.

Aunque su espectro cubre varios géneros de hongos, el hecho de que no se pueda administrar por vía parenteral debido a su toxicidad obliga a restringir su acción terapéutica a las infecciones mucocutáneas producidas por las distintas especies de *Candida* en boca, esófago y vagina. No se aprecia desarrollo de resistencias en el curso de un tratamiento, aunque pueden producirse *in vitro.*

Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que administrada por vía oral aparece en las heces. Las reacciones adversas por esta vía son infrecuentes: náuseas, vómitos y diarrea. Por vía tópica produce en ocasiones irritación.

Se utiliza en las candidiasis de localización bucofaríngea, esofágica, intestinal y vaginal. En las vaginitis y estomatitis suele aplicarse localmente mediante la fórmula galénica apropiada. Para las estomatitis, esofagitis y enteritis se usa la vía oral (suspensión y tabletas): en adultos, 500.000-1.000.000 U 3 veces al día; en muchachos, 400.000-600.000 U 4 veces al día y en niños, 200.000 U 4 veces al día. El tratamiento se prolonga hasta 48 horas después de desaparecidos los síntomas. En el caso de las estomatitis conviene retener el preparado en la cavidad bucal el mayor tiempo posible; en las esofagitis muy agresivas (p. ej., en inmunodeprimidos), si no mejora la disfagia, debe administrarse anfotericina B por vía parenteral.

3. Natamicina

Es un antibiótico macrólido poliénico, con un espectro antifúngico superior al de la anfotericina B. Su utilidad se manifiesta en las micosis oculares (queratomicosis), especialmente en las producidas por las especies *Fusarium* y *Cephalosporium.* Penetra pobremente en la córnea y es ineficaz en las formas profundas de las queratomicosis. Es mucho menos irritante que la anfotericina B en el globo ocular. Se emplea en suspensión al 5 %. En la queratitis fúngica se instila una gota cada hora en el día y cada 2 horas en la noche durante 3-4 días; después, una gota 6-8 veces al día durante 2-3 semanas. En las blefaritis y conjuntivitis fúngicas basta empezar con 4-6 instilaciones diarias.

4. Griseofulvina

4.1. Actividad antifúngica

Es un antibiótico producido por varias especies de *Penicillium,* especialmente *P. griseofulvum,* cuyo espectro antimicótico está restringido a las dermatofitosis producidas por varias especies de *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton.* Carece de actividad frente a otros mi-

croorganismos. Su acción, por lo tanto, se centra en el tratamiento de diversas tiñas.

La acción es fungostática, limitándose a bloquear la reproducción del hongo ya que inhibe selectivamente el proceso de la mitosis. Para ello se fija a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. Actúa, pues, sólo sobre los hongos que se encuentran en reproducción.

Contra lo que pudiera parecer a primera vista, la acción dérmica de la griseofulvina no se manifiesta por vía tópica sino sistémica. Esto se debe a que muestra particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, las uñas y el pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. A medida que crece el nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado; éste es el motivo de que la curación requiera varias semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido enfermo.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 horas; la absorción es mayor si existe comida grasa (p. ej., leche) ya que aumenta la velocidad y la cantidad de absorción. Se distribuye por el organismo con especial tropismo por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas. El fármaco se desplaza hacia dentro y hacia fuera del estrato córneo, iniciándose la curación a los pocos días de comenzado el tratamiento. El estrato córneo queda libre del antibiótico a los 2 o 3 días de suspendida su administración.

Existen dos formas de preparados orales: la microcristalina y la ultramicrocristalina; la segunda consigue mayores niveles sanguíneos que la primera, por lo que se puede reducir la dosis en un tercio, si bien en la práctica esto no representa ninguna ventaja especial.

Es metabolizada en el hígado convirtiéndose en 6-metilgriseofulvina. La semivida es de 24-30 horas, por lo que basta administrarla una vez al día; sin embargo, es recomendable darla cada 6 horas para conseguir niveles sanguíneos más estables y para reducir los efectos secundarios que pueden aparecer cuando se dan dosis grandes a fin de controlar infecciones graves.

Es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos.

4.3. Reacciones adversas

Puede producir molestias gastrointestinales, sequedad de boca o pérdida temporal del sabor. Es relativamente frecuente la aparición de cefalea, que cede al cabo de unos días sin necesidad de suspender el tratamiento; otras reacciones de carácter neurológico son neuritis periféricas, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, borrosidad de la visión e insomnio. Rara vez produce reacciones alérgicas, en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad, enfermedad del suero, angioedema, cuadros hepatotóxicos y agranulocitosis. En niños puede ocasionar signos estrogénicos.

Por su capacidad inductora, acelera el metabolismo de otros fármacos reduciendo su actividad, entre los que destacan los anticoagulantes orales.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es fármaco de elección en dermatofitosis producidas por *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton: tinea capitis, tinea barbae, tinea cruris, tinea corporis,* tiñas de las manos y pie de atleta; no sirve para la tiña versicolor. La duración del tratamiento es variable: un mes para la *tinea barbae* y *tinea capitis,* 2-3 meses para las dermatofitosis de las palmas de las manos; 6-9 meses para las de las uñas de las manos; 15 meses o más para las que afectan las uñas de los pies, algunas de las cuales pueden resistir al tratamiento. En algunos de estos casos es más sencillo, asequible y directo el tratamiento tópico con otros fungostáticos de acción local.

La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750-1.000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

III. DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

1. Actividad antifúngica

Numerosos derivados imidazólicos y benzimidazólicos poseen actividad contra muy diversos microorganismos: helmintos, bacterias (incluidas las anaerobias), hongos y protozoos (v. caps. 73 y 74).

En cuanto a los antifúngicos se refiere, los compuestos se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos (fig. 70-1). La naturaleza de estos anillos modifica sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, sus posibilidades de acceso dentro del organismo, toxicidad, índice terapéutico, etc. No obstante, es probable que el espectro y el mecanismo básico de la actividad antifúngica sean esencialmente comunes, con sólo pequeñas diferencias.

El espectro antifúngico *in vitro* es amplio: comprende a la mayoría de los dermatofitos, la especie *Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis* y agentes productores de cromomicosis. Más variable es la acción frente a *Sporothrix schenckii, Aspergillus* y *Torulopsis glabrata.* La sensibilidad antifúngica de cada compuesto depende mucho del pH del medio, de las condiciones del cultivo, del tamaño del inóculo, etc.; de ahí que sea difícil estandarizar el método

de forma que las CMI obtenidas en el laboratorio puedan servir de guía terapéutica ordinaria.

2. Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antifúngica puede ser múltiple. Por una parte, actúan sobre las formas de citocromo P-450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia, inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroles 14α-metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol. Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular. Además, la acción bioquímica de los imidazoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibidora se aprecia asimismo en células que no poseen ergosterol en su membrana. Los imidazoles alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y desoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares de los hongos.

En algunos casos, y concretamente en *C. albicans,* los fármacos al parecer inhiben la transformación de las formas de levaduras en seudohifas; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, éste puede ser un mecanismo de acción adicional.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapéutica a dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, puede haber recaídas.

A. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Ketoconazol

1.1. Actividad antifúngica

Como se aprecia en las tablas 70-1 y 70-2, el ketoconazol es activo frente a varias especies de hongos que producen micosis profundas y diseminadas, pero en muchas de ellas su actividad por vía oral es inferior a la de la anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado en las micosis de mucosas y piel por *Candida;* es eficaz en las micosis moderadas por *Paracoccidioides* y *Blastomyces,* hongos productores de cromomicosis, criptococosis no meníngea, histoplasmosis y esporotricosis. En las micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedaría sólo para las micosis resistentes a otros tratamientos, incluido el de griseofulvina.

1.2. Otros efectos

El ketoconazol suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos (v. cap. 52), debido probablemente a su interacción con el sistema de citocromos P-450, y desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos.

1.3. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas; la absorción aumenta en ambiente ácido y disminuye cuando hay aclorhidria o está bloqueada la secreción gástrica mediante fármacos. En el plasma se une a proteínas el 95-97 %, atraviesa mal la BHE, pero se encuentra en la leche. Se metaboliza casi enteramente en el hígado por el sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P-450; ésta puede ser la causa de que inhiba el metabolismo de la ciclosporina, aumente sus niveles plasmáticos y, por consiguiente, el riesgo de nefrotoxicidad. La semivida de eliminación es dosis-dependiente: 90 min para la dosis de 200 mg y 4 horas para los 800 mg.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes son las náuseas, que guardan relación con la dosis; pueden aparecer vómitos, anorexia, prurito, cefalea, mareos, hemorragia disfuncional uterina, dolor abdominal, alteraciones del ritmo intestinal, somnolencia, nerviosismo, fotofobia, parestesias y hemorragia gingival.

En el 2-5 % de los pacientes puede elevar temporal y asintomáticamente las enzimas hepáticas; alguna vez (1 de 12.000 pacientes) origina lesión hepática de carácter idiosincrásico.

En varones y a dosis superiores a 600 mg/día puede ocasionar ginecomastia, infertilidad, oligospermia y reducción de la libido, por los mecanismos descritos anteriormente. También puede reducir la esteroidogénesis suprarrenal, bloqueando la respuesta a la ACTH.

El ketoconazol eleva los niveles de ciclosporina y aumenta el tiempo de protrombina en pacientes que toman anticoagulantes orales. Los antihistamínicos H_2 y antiácidos reducen la absorción de ketoconazol, y la rifampicina acelera su metabolismo, por lo que reduce sus niveles.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Por vía oral está indicada en las micosis descritas anteriormente (tablas 70-1 y 70-2); la dosis inicial en adul-

tos es de 400 mg/día, para pasar a 600-800 mg/día si es necesario. En niños mayores de 2 años, la dosis es de 3,3 mg/kg/día, que puede aumentarse a 6,6 mg/kg/día. Los tratamientos han de ser largos para evitar recaídas, durante un mínimo de 6 meses.

2. Miconazol

Es un fungostático de amplio espectro que se utiliza sobre todo por vía tópica en micosis superficiales, pero excepcionalmente puede ser eficaz en algunas profundas por vía IV.

Por vía tópica es eficaz en infecciones dermatofíticas del tipo de la *tinea pedis,* la *tinea cruris* y la *tinea versicolor,* así como en las *candidiasis* cutánea y vaginal, y en infecciones por *Torulopsis glabrata;* es menos eficaz que la griseofulvina en las dermatofitosis de cuero cabelludo, barba y uñas. Por vía IV se emplea sólo en algunas coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis que respondan mal a la anfotericina B o al ketoconazol. Por vía oral se utiliza para candidiasis bucofaríngeas e intestinales.

En la piel, el miconazol penetra el estrato córneo, donde persiste durante más de 4 días; la absorción sistémica por vía cutánea o vaginal es mínima. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 15 %, pero, dada su rápida eliminación, se prefiere administrarla por vía IV, salvo para micosis orofaríngeas e intestinales. Se fija en el 91-93 % a proteínas plasmáticas y se metaboliza con intensidad en el hígado. La semivida es de 1 hora.

Es bastante tóxico por vía IV. Produce con frecuencia tromboflebitis, trombocitosis, prurito, náusea y anorexia; puede ocasionar taquicardia, taquipnea y arritmias si la inyección es rápida, alteraciones neurológicas (ansiedad, psicosis tóxicas agudas, confusión, alucinaciones e hiperestesias). Se han descrito algunas respuestas anafilácticas. Aumenta los triglicéridos y el colesterol plasmáticos, aunque puede deberse al vehículo (aceite de castor polietoxilado). Por vía tópica puede producir prurito, irritación y quemazón.

La dosis por vía IV en las paracoccidioidomicosis es de 200 mg a 1,2 g/día, divididos en 2-3 infusiones de 200 ml administradas durante 1-2 horas; en las coccidioidomicosis, la dosis diaria es de 1,8-3,6 g/día y en niños, 20-40 mg/kg/día. Por vía oral se emplea a la dosis de 250 mg (tabletas) o 100 mg (gel), 4 veces al día.

Por vía tópica se aplica en forma de crema, 2 veces al día, durante 14 días (v. tabla 75-9).

3. Fluconazol

3.1. Características farmacológicas

Derivado bis-triazol con actividad demostrada *in vitro* sobre *Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides* e *Histoplasma.*

Se absorbe muy bien por vía oral incluso si hay alimentos, antiácidos o anti-H_2. Se distribuye fácilmente (V_d: 0,8 l/kg), alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en LCR, saliva, esputo y vagina, hecho debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11 %).

Se elimina por vía renal, recuperándose aproximadamente el 80 % del fármaco sin modificar en la orina. La semivida de eliminación es de 30 horas y, lógicamente, ésta es más prolongada en la insuficiencia renal, situación en la que se requiere modificar la dosis. En caso necesario, el fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La incidencia de efectos adversos es escasa, siendo los más frecuentes náuseas, cefaleas, exantema cutáneo, dolor abdominal, vómitos y diarrea. También se ha descrito, con una incidencia mucho más baja (1,5 %), aumento de las transaminasas; las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

El fluconazol, de forma similar a otros derivados del grupo, da lugar a *interacciones* farmacológicas que es necesario tener en cuenta. Aumenta el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar las concentraciones plasmáticas (y, por lo tanto, la toxicidad) de la ciclosporina, la fenitoína y los hipoglucemiantes orales.

La rifampicina disminuye la semivida de eliminación del fluconazol; las tiazidas al parecer aumentan la concentración plasmática de fluconazol, aunque no se ha confirmado la importancia de este dato desde un punto de vista clínico.

3.2. Indicaciones terapéuticas

Aunque la experiencia clínica con este fármaco es todavía limitada, el fluconazol supera, al parecer, en actividad a otros derivados tiazólicos, con ventajas farmacocinéticas evidentes.

a) Candidiasis:

α) Orofaríngea: 200 mg/día el primer día, seguidos de 100 mg/día durante 2 semanas. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que esta infección es más frecuente, se debe prolongar el tratamiento durante 2 semanas para prolongar el tiempo de remisión.

β) Esofágica: se recomienda comenzar, como en el caso anterior, con una dosis de 200 mg/día y continuar con 100 mg/día. La duración del tratamiento será de 3 semanas tras la desaparición de los síntomas. Excepcionalmente, en casos graves que no evolucionan bien con las dosis habituales, se puede aumentar hasta 400 mg/día.

γ) Sistémica: aunque se requiere mayor experiencia, existen datos clínicos que demuestran que el fluconazol es eficaz administrado por vía IV en el tratamiento de la candidiasis sistémica, constituyendo una alternativa a la anfotericina B. Está especialmente indicado en los pacientes en que la nefrotoxicidad de la anfotericina con-

traindique su utilización. La dosis recomendada en este caso es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg/día, durante 4 semanas o, al menos, 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

b) Meningitis criptocócica. Existe controversia sobre el tratamiento en la fase aguda de la enfermedad, aceptándose en la actualidad tres posibilidades: iniciar el tratamiento con anfotericina, con flucitosina o sin ella; iniciar el tratamiento con fluconazol IV, o iniciar el tratamiento con anfotericina + fluconazol, con flucitosina o sin ella.

Aunque la valoración de la eficacia de las diferentes alternativas todavía está pendiente, quizá se podría sugerir comenzar el tratamiento con anfotericina, sustituyendo ésta por fluconazol (200-400 mg/día) cuando la evolución clínica del proceso o la aparición de toxicidad renal por anfotericina lo aconsejen. Está claro, sin embargo, que en el tratamiento de mantenimiento, que es obligado en el sida para evitar recidivas, debe administrarse fluconazol por vía oral (50-200 mg/día), siendo necesaria la administración del fármaco indefinidamente en la mayor parte de los pacientes.

4. Itraconazol

Nuevo derivado triazol, activo por vía oral, que posee actividad sobre muchos hongos patógenos: *Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces, Candida albicans, Aspergillus* y *Cryptococcus.* Se ha utilizado, con buena respuesta, en el tratamiento de la meningitis por *Coccidioides* en infecciones resistentes al tratamiento convencional; la dosis administrada es de 300-400 mg/día por vía oral, manteniéndose el tratamiento 8-10 meses. Es también activo en la esporotricosis. Constituye, junto con el fluconazol, una alternativa a la anfotericina B.

5. Voriconazol

Es un derivado triazólico con actividad antifúngica sobre muchos hongos oportunistas incluyendo *Aspergillus* spp, *C. krusei* y *C. glabrata* resistentes a fluconazol. Estudios preliminares han demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones por hongos, entre las que se incluye la aspergilosis.

B. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN TÓPICA

Son numerosos los derivados imidazólicos de aplicación tópica; entre otros: **bifonazol, buconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol** y **tioconazol.** Su espectro antimicótico es parecido y aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil llevar a cabo una valoración clinico-terapéutica comparada (tablas 70-2 y 75-9).

El **bifonazol** es de amplio espectro frente a las diversas especies de dermatofitos, incluidas las formas de levaduras (candidiasis) y otros micetos como *Malassezia furfur;* es también eficaz frente a *Corynebacterium minutissimum.* Se aplica localmente durante 3 semanas en la tiña de los pies e interdigital, 2-3 semanas en la tiña de cuerpo, manos e ingles, 2 semanas en la pitiriasis versicolor y el eritrasma, y 2-4 semanas en las candidiasis cutáneas superficiales. A veces produce reacciones locales irritativas; puede haber hipersensibilidad a uno de los excipientes de la crema, el alcohol cetilesterílico. Se aplica en forma de crema, solución y polvo (v. tabla 75-9).

El **clotrimazol** se emplea en las infecciones dermatofíticas, incluida la *tinea versicolor,* las candidiasis cutáneas y las candidiasis de membranas mucosas y zonas mucocutáneas (áreas orocutánea, orofaríngea, perianal, vulvovaginal e intertriginosa). La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. En enfermos predispuestos a la candidiasis se ha utilizado profilácticamente con resultados positivos.

Las reacciones adversas consisten en eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal puede producir irritación local. Cuando se emplea en forma galénica oral varias veces al día, puede ocasionar molestias gastrointestinales y aumento temporal y reversible de transaminasas.

Se administra en solución y crema. En algunos países existen tabletas de aplicación intravaginal y formas especiales para su disolución lenta en la boca.

El **econazol** es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidiasis cutáneas superficiales; no es útil en la tiña del cuero cabelludo. Las tiñas corporal e inguinal requieren 2 semanas de tratamiento, y la tiña de los pies hasta 4 semanas. Puede producir reacciones locales. Se aplica en forma de crema.

El **sulconazol** es muy activo en las dermatofitosis e infecciones por *Candida* y *M. furfur.* Se usa en crema al 1-2 %, 2 veces al día durante 3 semanas. Parece más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.

El **tioconazol** tiene buena actividad en aplicación tópica frente a *Trichophyton, Epidermophyton, M. furfur* y *C. albicans;* es también activo frente a algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en ciertas onicomicosis. La absorción a partir de la piel y las mucosas es mínima. Puede producir reacciones locales. Por vía vaginal, la dosis es de 100 mg una vez al día durante 3 días. Por vía cutánea se aplica con preparados al 1 %; para infecciones de las uñas existe un preparado al 28 %.

IV. OTROS PREPARADOS

A. PREPARADOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Flucitosina

1.1. Actividad antifúngica

Es un derivado fluorado de la citosina (fig. 70-1) que, en las células fúngicas, se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosín-desaminasa. La acción molecular del 5-fluorouracilo sobre los ácidos nucleicos ha sido ampliamente descrita en el capítulo 61. La selectividad de la flucitosina por los hongos se basa en que las células de mamífero apenas tienen capacidad de transformarla en el producto activo.

La flucitosina es activa frente *C. neoformans, Candida albicans* y gérmenes que producen cromomicosis: algunas especies de *Cladosporium* y *Phialophora* (tabla 70-l). En las cromomicosis subcutáneas, las lesiones pequeñas responden bien a la flucitosina sola, pero las grandes requieren la resección previa; puede ser necesaria la asociación de anfotericina B. Esta misma asociación resulta indispensable para tratar las criptococosis y candidiasis con el fin de evitar la aparición de resistencias, hecho relativamente frecuente, y para reducir la dosis de anfotericina B.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 80 %, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas. Se une escasamente a proteínas y se distribuye por todo el organismo, atravesando en abundancia la BHE; la concentración en el LCR llega a ser hasta del 80 % de la plasmática. Se elimina sin metabolizar por la orina el 60-80 %, con un aclaramiento que corresponde al 75 % del de creatinina, de ahí que su administración deba modificarse cuando la función renal esté disminuida, lo cual tiene importancia porque con frecuencia se administra junto con anfotericina B, que es nefrotóxica. En condiciones normales, la semivida es de 3-6 horas.

1.3. Reacciones adversas

La toxicidad aguda es menos espectacular que con anfotericina B; puede producir molestias gastrointestinales, destacando la diarrea que en ocasiones aparece de forma diferida. La reacción adversa más grave consiste en leucopenia y trombocitopenia, de carácter reversible, que guarda relación con la dosis y aparece con más probabilidad cuando los niveles superan los 100 µg/ml; son más frecuentes si previamente el enfermo está inmunodeprimido. Puede producir alteraciones hepáticas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Si la función renal es normal, la dosis es de 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 horas; si se da junto con anfotericina B, ésta se administra a la dosis inicial de 0,3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

Si el aclaramiento de creatinina es de 20-40 ml/min, la dosis será la mitad o el intervalo se aumentará al doble; si es de 10-20 ml/min, la dosis será la cuarta parte o el intervalo será cuádruple. Si el paciente sufre hemodiálisis, se inyectarán 37,5 mg/kg después de cada sesión. El nivel plasmático de flucitosina medido a las 2 horas de su administración debe oscilar entre 50 y 100 µg/ml.

2. Terbinafina

Pertenece a un nuevo grupo de antifúngicos: las alilaminas. Aunque *in vitro* muestra un amplio espectro de actividad antifúngica, en la práctica clínica encuentra su máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas: *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis,* tanto en las infecciones crónicas como recurrentes, en la candidiasis cutánea y en la pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos *(Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana),* pero su eficacia aún está por definir.

Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno; la sensibilidad de la escualeno-epoxidasa de hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero. Es, pues, una acción anterior a la de los imidazoles dentro de la misma cadena de síntesis del ergosterol. A diferencia de éstos, tiene escasa afinidad por el citocromo P-450, por lo que no interfiere en la síntesis de hormonas esteroideas.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos alcanzando grandes volúmenes de distribución en los compartimientos central y periférico; por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. La semivida de eliminación es de 11-16 horas, con una fase adicional de 90-100 horas. En administración tópica se absorbe menos del 5 %.

Las reacciones adversas por vía oral más frecuentes son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio y malestar.

Se emplea por vía oral, a la dosis de 250 mg/día durante 2-4 semanas *(tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2-6 semanas *(tinea pedis),* 1,5-12 meses (micosis de uñas). En aplicación tópica se utiliza crema al 1%, 1-2 veces al día, durante 1-2 semanas *(tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2 semanas (pitiriasis versicolor) y 2-4 semanas *(tinea pedis)* (v. tabla 75-9).

3. Yoduro potásico

Es el fármaco de elección en la esporotricosis cutaneolinfática, mientras que la anfotericina B lo es para las formas extracutánea y diseminada. La dosis inicial es de 1 ml de la solución saturada (1 g/ml), 3 veces al día, au-

mentando esta dosis en 1 ml al día hasta una dosis total diaria de 12-15 ml. La curación se consigue en unas 6-8 semanas, pero el tratamiento debe mantenerse unas 4 semanas más.

Puede producir intolerancia al yodo: sabor metálico, rinitis, coriza, salivación, lagrimeo, estornudo, sensación de quemazón en la boca y la garganta, irritación ocular, sialoadenitis y acné pustular.

B. PREPARADOS DE APLICACIÓN TÓPICA

El **ciclopirox** es una hidroxipiridona tan eficaz como el clotrimazol en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis, incluida la *tinea versicolor.* Está por definir su eficacia definitiva en el tratamiento de las diversas tiñas. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema al 1 % durante 2-4 semanas como mínimo, 2 veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

El **clioquinol** es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; sólo se acepta la aplicación tópica, por cuanto la administración sistémica puede producir neuropatía mieloóptica subaguda. Téngase presente que también se absorbe a través de la piel (hasta el 40 %).

Se puede emplear en la *tinea pedis y* en algunas piodermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

La **haloprogina** es activa en ciertas infecciones dermatofíticas, como la *tinea pedis y* la *tinea versicolor,* y en candidiasis cutáneas. Puede producir irritación local, sensación de quemazón, formación de vesículas y exacerbación del prurito.

El **tolnaftato** se emplea en la *tinea pedis* y la *tinea versicolor,* pero no sirve para otras localizaciones de las tiñas ni para las candidiasis; en las lesiones hiperqueratósicas es útil alternar con el ácido salicílico como agente queratolítico. Rara vez produce reacciones de sensibilización.

El **ácido undecilénico** es el ácido 10-undecenoico que se utiliza como tal o formando sal con cinc. Se emplea en algunas dermatofitosis, particularmente la *tinea pedis.* Es bien tolerado, pero en ocasiones puede provocar alguna irritación.

C. NUEVOS ANTIFÚNGICOS

Las **equinocandinas** son fungicidas por inhibir la síntesis de β-glucano en la pared celular fúngica. Los datos preliminares indican que son activas sobre la mayoría de las especies de *Candida, H. capsulatum, Aspergillus* spp y *Pneumocystis carinii;* carecen de actividad sobre *C. neoformans.* Es probable que este grupo constituya una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por *Candida* spp resistentes a fluconazol, diferentes tipos de micosis endémicas y posiblemente en las infecciones por *P. carinii.*

La **nicomicina Z** es un compuesto fungicida que inhibe la quitín-sintetasa en las células de la pared del hongo. *In vitro* y en estudios realizados en animales ha demostrado poseer excelente actividad sobre *C. immitis, B. dermatitidis* y *H. capsulatum* y, asociada a otros antifúngicos, produce un efecto sinérgico sobre *Candida* spp. Este fármaco puede administrarse tanto por vía oral como intravenosa.

Las **pramicidinas** son la única clase de antifúngicos que actúan a través de una unión calcio-dependiente en las células de la pared fúngica; producen un efecto fungicida sobre *Candida* spp y *Aspergillus* spp. La investigación de este grupo está todavía en sus primeras fases, por lo que su papel en terapéutica está por definir.

D. ASOCIACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La asociación de anfotericina B y flucitosina se utiliza frecuentemente en el tratamiento de la meningitis criptocócica puesto que sus diferentes mecanismos de acción producen un efecto sinérgico.

No está claro el probable efecto sinérgico de los azoles asociados a anfotericina B; teóricamente existe un potencial antagonismo entre ambos grupos de fármacos que se explica por sus mecanismos de acción, pero no se sabe si este teórico antagonismo se produce *in vivo.* Actualmente se están realizando ensayos clínicos en el tratamiento de candidemias, comparando la eficacia de fluconazol frente a fluconazol asociado a anfotericina B.

Se ha utilizado con éxito la asociación fluconazol-flucitosina en el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes VIH-positivos, así como en el tratamiento de infecciones graves por *Candida.*

La combinación de los antifúngicos que actúan sobre la membrana celular del hongo (azoles y poliénicos) y los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica (nicomicinas y equinocandinas) puede dar lugar a una actividad sinérgica debido a los diferentes sitios sobre los que actúan.

E. NUEVAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Puesto que muchas infecciones por hongos, sobre todo las más graves, se producen en pacientes inmunodeprimidos, parece razonable utilizar tratamientos en los que los fármacos antifúngicos se asocien a agentes que mejoren los mecanismos de defensa del organismo. Esto es lo que se intenta con la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) (v. cap. 58). Estos factores no sólo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida.

Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la interleucina, el interferón γ, aunque su eficacia y seguridad todavía está pendiente de comprobación.

BIBLIOGRAFÍA

Adler-Moore JP, Profitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* 1993; 3: 429-450.

Anónimo. Amphotericin B-Intralipid. *Drugs of the Future* 1994; 19: 225-227.

Anónimo. Drugs used for systemic mycoses. *AMA Drug Eval Annu* l991; 1479-1492.

Beggs WH. Action of imidazole-containing antifungal drugs. *Life Sci* 1981; 28: 111-118.

Bennett JE. Antifungal agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases* 4.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 401-410.

Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 183-188.

Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Delivery systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 381-384.

Caillot D, Casasnovas O, Solary E, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 31: 161-169.

Chavanet PY, Garry Y, Charlier N, et al. Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis. *BMJ* 1992; 305: 921-925.

Clissold SP, Heel RC. Tioconazole: review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* 1986; 31: 29-51.

Coker R, Tomlinson D, Harris J. Successful treatment of cryptococcal meningitis with liposomal amphotericin B after failure of treatment with fluconazole and conventional amphotericin B. *AIDS* 1991; 5: 231-232.

Fromtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: an overview. *Drugs of Today* 1984; 20: 325-349.

Goa KL, Barradell LB. Fluconazol. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycosis in immunocompromised patients. *Drugs* 1995; 50: 658-690.

Grant GM, Clissold SP. Fluconazole, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39: 877-916.

Griffith ML, Flowers FP, Araujo OE. Superficial mycoses. Therapeutic agents and clinical applications. *Postgrad Med* 1986; 79: 151-161.

Heel RC, Brogden RN, Carminne A, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Ketoconazole: a review of its efficacy in superficial and fungal infections. *Drugs* 1982; 23: 1-36.

Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woundenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations os amphotericin B. Clinical Pharmacokinetic. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 279-291.

Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. Ciclopirox olamine 1 % cream: a preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29: 330-341.

Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. *Drugs* 1997; 53: 539-549.

Leake HA, Appleyard MN, Hartley JPR. Successful of resistant cryptococcal meningitis with amphotericin B lipid emulsion after nephrotoxicity with conventional intravenous amphotericin B. *J Infect* 1994; 28: 319-322.

Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications. *Drugs* 1992; 44: 9-35.

Macedo MCMA, Dulley Fl, Ostronoff M, et al. Effectiveness of amphotericin B in lipid emulsion for treating fungal septicemia in granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 366-367.

Morgan DJ, Ching MS, Raymond K, et al. Elimination of amphotericin B in impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 248-253.

Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections. *Drugs* 1996; 52: 209-224.

Tolleman J, Ringden O, Tyden G. Liposomal amphotericin B treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. *Clin Transplantation* 1990; 4: 167-175.

Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications in AIDS: current and future prospects. *Drugs* 1987; 33: 66-84.

Warde J, Barriere SL. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Intell Clin Pharmacy* 1985; 19: 25-26.

71

Fármacos antivíricos

S. Echevarría y *A. Mediavilla*

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Los virus son parásitos intracelulares obligados que necesitan las enzimas y las macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación. Esta absoluta dependencia de las funciones metabólicas de la célula hospedadora constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antiviral. Conseguir el bloqueo de la actividad viral sin lesionar el metabolismo celular no es un problema de fácil solución.

El desarrollo tecnológico de las dos últimas décadas, con los progresos de la biología molecular, cristalografía con rayos X de alta resolución y otros, ha permitido comenzar a conocer la estructura y los mecanismos replicativos de los diferentes virus. Con este conocimiento es posible señalar los puntos sobre los que pueden actuar nuevas sustancias y diseñarlas para que actúen con selectividad. De esta manera se irán obteniendo agentes antivirales cada vez más específicos.

Cualquier fármaco antiviral, antes de su uso clínico, debe ser estudiado *in vitro,* recurriendo a diferentes modelos experimentales. En esta fase debe intentarse conocer el mecanismo de acción, el espectro de acción y su índice terapéutico. El mecanismo de acción ayudará a predecir su potencial toxicidad y mecanismos de resistencia. El espectro de actividad y su potencia respecto a un determinado virus generalmente se expresa como DI_{50} o concentración necesaria para inhibir el crecimiento del 50 % de un inóculo estándar (existen variaciones dependientes de diversos factores: cepa del virus, tipo de célula hospedadora, medio de cultivo o método de medida de la inhibición/efecto citopático, síntesis de ADN, etc.). La determinación del índice terapéutico sirve de guía sobre la seguridad de su empleo en las aplicaciones clínicas: a mayor índice, mayor seguridad. Así, por ejemplo, la DI_{50} del aciclovir, ganciclovir y citarabina sobre el VHS son muy similares (0,1, 0,2 y 0,1 μM, respectivamente), pero las concentraciones inhibitorias para la médula ósea son 200, 40 y 0,1 μM, respectivamente, por lo que el índice terapéutico *in vitro* para cada una de ellas es de 2.000, 200 y 1, lo cual se correlaciona bastante bien con la toxicidad medular que presentarán *in vivo* estos fármacos. Posteriormente, estos estudios se continuarán en las diferentes fases de los ensayos clínicos que permitirán completar el conocimiento acerca de la tolerancia, toxicidad y efectos que se desprenden de su empleo.

Otro problema que presenta el tratamiento de las infecciones virales es el del diagnóstico temprano y seguro. Muchos de los síndromes causados por virus son comunes a muchos de ellos y algunos provocan cuadros benignos y autolimitados en los que cabe plantearse si la relación eficacia-toxicidad justificaría el tratamiento. Comenzar precozmente un tratamiento, antes que la enfermedad se desarrolle por completo exige seguridad en el diagnóstico. También en este campo, los avances biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, ELISA, PCR, etc.) de los últimos años han permitido mayor eficacia a la terapia antiviral.

Si bien se conocen muchos compuestos con actividad antiviral *in vitro*, la mayoría afecta alguna función celular y presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante para el ser humano. Tan sólo una veintena han conseguido la aprobación para su uso clínico (tabla 71-1); la mayoría inhibe pasos específicos de la replicación viral

Tabla 71-1. Clasificación de los antivíricos

ANTIVÍRICOS NO VIH	ANTIVÍRICOS ANTI-VIH
Análogos de los nucleósidos	*Inhibidores de la transcriptasa inversa*
Antiherpesvirus	Análogos nucleósidos
Aciclovir	Adefovir
Famciclovir/Penciclovir	Carbovir
Ganciclovir	Didanosina
Idoxuridina	Estavudina
Trifluridina	Lamivudina
Valaciclovir	Zalcitabina
Vidarabina	Zidovudina
Amplio espectro	Análogos no nucleósidos
Ribavirina	Delavirdina
Aminas tricíclicas (adamantanos)	Loverida
Amantadina	Nevirapina
Rimantadina	*Inhibidores de la proteasa*
Análogos de los pirofosfatos	Indinavir
Foscarnet	Saquinavir
Interferones	Ritonavir
Alfa: α-2a, 2b y n3	Nelfinavir
Beta	
Gamma	

y, por lo tanto, tienen un espectro restringido de actividad antiviral; además, prácticamente ninguno carece de toxicidad. Asimismo, debido a su mecanismo de acción, no son efectivos frente al virus que no esté replicándose (virus latentes); son fármacos virostáticos.

Por último, la aparición de la epidemia del sida ha intensificado la búsqueda de nuevos agentes antivirales y aunque la terapia antiviral en general se beneficia de este esfuerzo, la mayor parte de los nuevos agentes son antirretrovirales. Por ello se dividirá este capítulo en dos grandes apartados: *agentes para infecciones por virus que no son los de la inmunodeficiencia humana (antivíricos no VIH)* y *agentes para infecciones por VIH.*

II. ANTIVÍRICOS NO VIH

A. ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

1. Aciclovir

El aciclovir (acicloguanosina, 9-[2-hidroxietoximetil]-guanina), análogo acíclico del nucleósido natural 2´-desoxiguanosina, tiene una potente acción antiviral frente a muchos *Herpesvirus* (fig. 71-1).

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es especialmente activo frente al virus del herpes simple (VHS) de los tipos 1 y 2 (CI_{50} 0,1-1,6 μM) y el virus de la varicela zoster (VVZ) (CI_{50}: 3-4 μM); en orden descendente también presenta actividad *in vitro* frente al virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus (CMV). Frente al CMV, su actividad es mucho menor que la de ganciclovir, foscarnet y vidarabina; muchas cepas son resistentes al aciclovir (CI_{50} > 200 μM). Su acción antiviral se manifiesta únicamente en virus en fase de replicación. Esta acción selectiva se debe al hecho de que en su primera fosforilación a aciclovir-monofosfato interviene una enzima propia del virus, la timidín-cinasa (no presente en el CMV) (fig. 71-2). En células no infectadas por virus, esta primera fosforilación es muy lenta. De hecho, esta enzima viral tiene una afinidad por el aciclovir 200 veces superior a la de la timidín-cinasa de la célula.

Las posteriores fosforilaciones hasta alcanzar la forma activa del fármaco, aciclovir-trifosfato, se llevan a cabo mediante enzimas celulares. El aciclovir-trifosfato es capaz de inhibir la replicación viral por tres vías: *a)* inhibiendo selectivamente la ADN-polimerasa viral; *b)* mediante la competencia del aciclovir-trifosfato con la guanosín-trifosfato por incorporarse al ADN viral, y *c)* actuando como finalizador de cadena al incorporarse al ADN viral. No se descarta que existan mecanismos adicionales de acción.

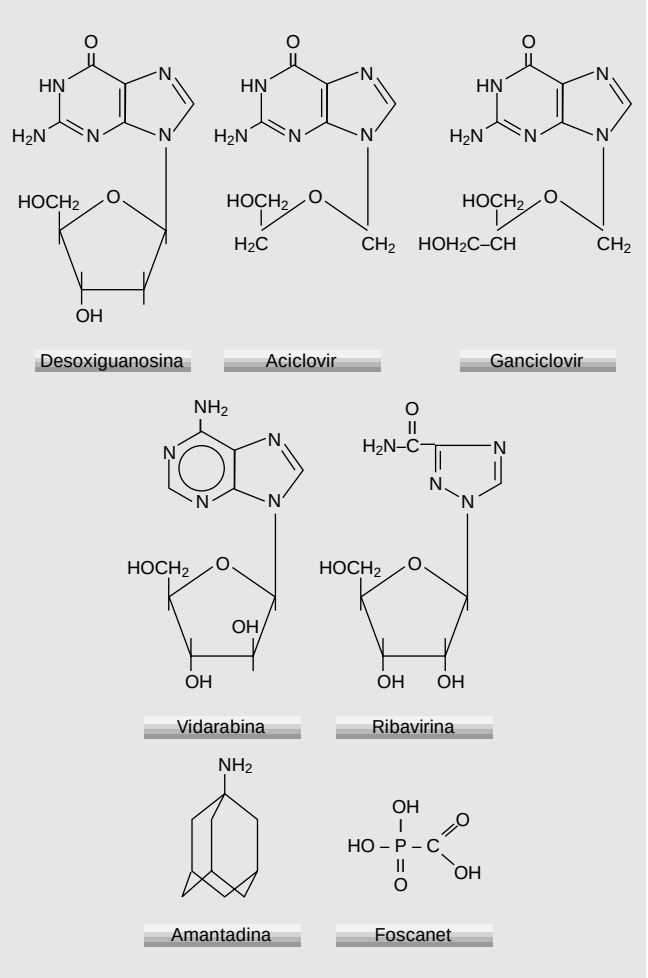


Fig. 71-1. Estructura de fármacos antivíricos no-VIH.

Dado que el crecimiento celular sólo llega a inhibirse a concentraciones muy altas de aciclovir (> 300 μM), el índice terapéutico de este fármaco es muy favorable (> 3.000).

La *resistencia* al aciclovir puede aparecer por diferentes vías: *a)* el mecanismo más común es la aparición de una mutación que genere una cepa deficiente en timidín-cinasa; *b)* aparición de una mutación que genere una timidín-cinasa que no reconozca al aciclovir como sustrato, y *c)* la última conocida es la aparición de una mutación que altere la sensibilidad de ADN-polimerasa viral al aciclovir-trifosfato. En caso de resistencia al aciclovir se ha recomendado el uso de foscarnet.

1.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es lenta y variable con una biodisponibilidad del 15-30 %, alcanzando la concentración máxima plasmática a las 1,5-2,5 horas de la dosis (tabla 71-2). Por vía intravenosa se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aun-

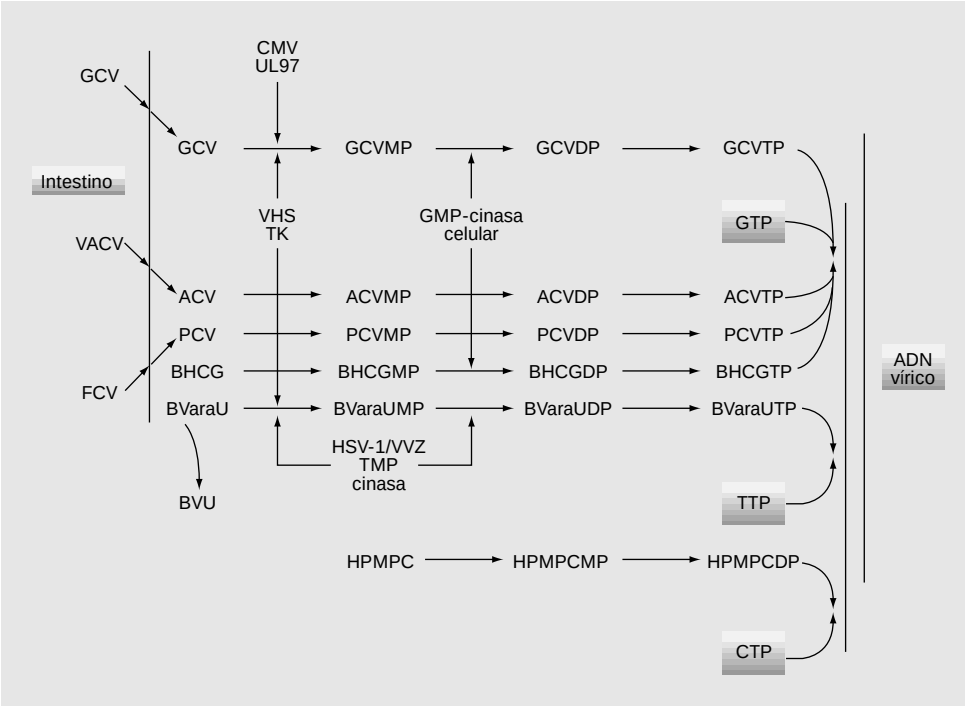


Fig. 71-2. Mecanismos de acción de los fármacos antivíricos que inhiben la ADN-polimerasa vírica. Los nucleótidos trifosfatados (TP) y difosfatados (DP) se dirigen hacia las ADN-polimerasas. El citomegalovirus (CMV) no sintetiza timidilato-cinasa, sino que el gen *UL97* codifica un péptido de tipo proteín-cinasa capaz de monofosforilar el ganciclovir (GCV). El aciclovir (ACV), penciclovir (PCV), lobucavir (BHCG) y sorivudina (BVaraU) son activados por la timidín-cinasa (TK) específica del virus herpes simple (HSV). El cidofovir (HPMPC) es un nucleótido que no necesita la TK vírica. BVU: bromoviniluracilo; CTP: citidín-trifosfato; GTP: guanidín-trifosfato; TTP: timidín-trifosfato; VVZ: virus de la varicela zoster.

que pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis basal del 30-50 % de las que se alcanzarían tras la administración por vía oral. Se fija a proteínas plasmáticas en el 15 % y su volumen de distribución es de 48 l. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos (en pulmón y riñón alcanza concentraciones 130 veces superiores a las plasmáticas) y atraviesa la barrera placentaria de forma pasiva. En LCR alcanza concentraciones del 50 % de las plasmáticas tanto por vía intravenosa como oral, en humor acuoso del 30-50 % y se concentra en la leche materna. Las concentraciones alcanzadas en el fluido de las vesículas que se producen en el herpes zoster son similares a las plasmáticas.

Su metabolismo hepático es escaso y da lugar a metabolitos inactivos. El 60-80 % del fármaco se excreta por orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada y sólo el 2 % por heces. La semivida de eliminación es de 1,5-2,5 horas en pacientes con buena función

Tabla 71-2. Características farmacocinéticas de los antivíricos

Fármaco	$t_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Semivida de eliminación (h)	Eliminación renal (% de la dosis)
Aciclovir	1,5-2,5	10-20	10-20	0,6-0,8	2-3	60-80
Didanosina	0,15-1,5	40-50	<5	1,0	1,0-2,0	40-50
Estavudina	0,5-1,0	85	<5	0,5	1,0-1,5	40-50
Famciclovir	0,5-1,5	77	20	1-1,5	2-2,5	60
Foscarnet	—	—	<20	1-5	3-7 ($t_{1/2\beta}$)	78-96
Ganciclovir	0,5-1	6	2	0,5-1	2-4	90-100
Indinavir	1-2	—	60	—	2	10-15
Lamivudina	1,0-1,5	70-80	<5	1,3	2,0-3,0	60-80
Ritonavir	1-3	—	>98	—	3	<5
Saquinavir	1-2	—	>98	—	7-12	<5
Valaciclovir	54-60	—	—	—	3	1*
Zalcitabina	0,6-1,2	60-90	<5	0,5	1,5-2,5	65-75
Zidovudina	0,5-0,8	60-70	20	1,5	1,0-1,5	15-25

* El resto se elimina como aciclovir.

renal y de hasta 20 horas en caso de insuficiencia renal grave, lo que obliga a modificar la dosis. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60 % del fármaco.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

La administración tópica oftálmica puede producir ocasionalmente queratopatía *punctata* superficial, quemadura y escozor local, aunque generalmente es bien tolerada. Las cremas tópicas alguna vez se han asociado a sensación de quemadura, prurito y eritema, muy raramente dermatitis alérgica de contacto.

La tolerancia por vía oral es muy buena, pero en menos del 5 % de los pacientes se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones. La afectación renal y la neurotoxicidad son las reacciones adversas más importantes con el uso intravenoso. La afectación renal, más frecuente con altas dosis intravenosas y con el empleo en bolos, puede prevenirse con una adecuada hidratación y la perfusión en más de una hora.

El aciclovir provoca una elevación reversible de la creatinina sérica en el 5-25 % de los pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/8 horas, probablemente por cristalización en los túbulos renales. La hidratación y la supresión del tratamiento revierten esta situación. Por vía oral, raramente ocurre, a no ser que se empleen dosis muy altas.

Concentraciones plasmáticas elevadas, como las que se producen en la insuficiencia renal, pueden producir neurotoxicidad. En orden decreciente, los efectos observados han sido: temblor, mioclonías, confusión, agitación, letargia, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, convulsiones, disartria y síntomas focales unilaterales. La neurotoxicidad es reversible, no parece claro que se relacione con las concentraciones en LCR y son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

Otras alteraciones descritas incluyen la flebitis o la inflamación local en la zona de administración intravenosa, la elevación de transaminasas y la sequedad de boca. No se han demostrado efectos carcinógenos ni teratógenos en animales. Los datos sobre teratogenicidad en seres humanos son escasos.

La probenecida reduce el aclaramiento renal del aciclovir, aumentando sus niveles plasmáticos. Probablemente, otros fármacos aniónicos secretados por el túbulo renal (penicilinas, cefalosporinas, metrotexato, etc.) puedan disminuir también el aclaramiento renal del aciclovir. El aciclovir también puede reducir el aclaramiento renal de fármacos eliminados por secreción tubular activa.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en infecciones por VHS-1, VHS-2 y VVZ en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. En estos casos, en general, acorta la duración de los síntomas si se emplea de forma precoz. La forma tópica tiene escaso valor en el herpes labial y herpes genital, y no se recomienda como tratamiento rutinario en estos casos, pero la preparación oftálmica puede estar indicada en la queratoconjuntivitis herpética.

En las infecciones por VHS, el tratamiento oral estaría indicado en casos de herpes labial (si se inicia precozmente), especialmente si las recaídas son frecuentes; en el herpes genital, tanto en el primer episodio como en recurrencias, y tratamiento supresor para futuras recaídas. La vía IV se recomienda en la infección diseminada del recién nacido, en la encefalitis herpética y en las infecciones sistémicas de los inmunodeprimidos. También podría emplearse, oral o IV, como profilaxis de las infecciones herpéticas en pacientes trasplantados con infección latente.

El herpes zoster es otra de las grandes indicaciones del aciclovir siendo útil cuando las lesiones llevan menos de 48-72 horas. En general se usará la vía oral en inmunocompetentes y la vía IV en inmunodeprimidos. La varicela en inmunodeprimidos se tratará con aciclovir IV; también se ha recomendado el tratamiento oral en la varicela del adulto por la mayor frecuencia de complicaciones (p. ej., neumonía varicelosa) que, de producirse, requieren tratamiento IV. En el niño con varicela deberá evaluarse en cada caso la posibilidad de un tratamiento.

No está indicado en el tratamiento de las infecciones por CMV, pero se ha mostrado eficaz en la profilaxis de las infecciones por CMV en trasplantados. En cuanto a las infecciones por VEB, no parece que ejerza efecto clínico importante en ningún caso salvo, quizás, en la leucoplasia vellosa oral de los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las dosis usuales recomendadas en estos casos aparecen en la tabla 71-3. La administración oral (200-800 mg) se efectúa cada 4 horas, con un total de 5 dosis/día porque la dosis nocturna habitualmente se ahorra; actualmente, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico, algunos autores aconsejan dividir la dosis diaria en tres tomas (1 dosis/8 horas), lo que al parecer produce resultados similares. Las dosis IV generalmente oscilan entre 5 y 10 mg/kg/8 horas. En caso de insuficiencia renal, se ajustarán según el aclaramiento de creatinina.

2. Valaciclovir

La escasa biodisponibilidad oral del aciclovir ha conducido a la síntesis de este derivado, l-valiléster de aciclovir. Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad 3-5 veces superior a la del aciclovir; el fármaco se hidroliza en minutos por la valaciclovir-hidroxilasa, transformándose en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y hepático. No se fosforila antes de su conversión en aciclovir; por lo tanto, su mecanismo de acción y farmacocinética son los del aciclovir. Tras la administración de valaciclovir, menos del 1 % se recupera en forma intacta en orina, eliminándose el resto como aciclovir.

Tiene muy buena tolerancia y sus efectos adversos son los que corresponden al aciclovir; se ha descrito algún caso de púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico-urémico en pacientes trasplantados o con infección por VIH en tratamiento con valaciclovir. Las interacciones tampoco difieren de las del aciclovir, si bien la cimetidina

Tabla 71-3. Antivíricos. Indicaciones terapéuticas y dosificación

Virus	Infección/tratamiento	Dosis adultos	Dosis niños
Herpes simple			
	Infección genital primaria		
	Aciclovir	200 mg/4 h-400 mg/8 h oral (5 dosis/día; 7-10 días) 5 mg/kg/8 h IV (5 días)	
	Famciclovir	250-500 mg/12 h oral (10 días)	
	Valaciclovir	500 mg-1 g/12 h oral (10 días)	
	Infección genital recurrente		
	Aciclovir	200 mg/4 h (5 dosis/día; 5 días) o 400 mg/8 h (5 días)	
	Famciclovir	125 mg/12 h (5 días)	
	Valaciclovir	500 mg/12 h (5 días)	
	Encefalitis		
	Aciclovir	10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)
	Infección cutaneomucosa		
	Aciclovir	400 mg/8 h oral (14-21 días) 5-10 mg/kg/8 h IV (7-14 días)	
	Inmunodeprimidos	400 mg/8 h oral (14-21 días) 10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	
	Infección generalizada neonatal		10-15 mg/kg/8 h IV (10-21 días)
	Gingivitis/estomatitis neonatal		5 mg/kg/8 h IV
	Profilaxis trasplantes (1-3 meses postrasplante)	200 mg/4 h-400 mg/8 h oral 5 mg/kg/8 h IV	
Varicela-zoster			
	Varicela (adolescentes)	800 mg/4 h (5 dosis/día; 7 días)	Grave: 10-15 mg/kg/8 h IV Menos grave: 10-20 mg/kg/6 h oral (5 días)
	Neumonía		
	Aciclovir	800 mg, oral, 5 veces al día, 10 días o 10-12 mg/kg/8 h IV	
	Herpes-zoster		
	Aciclovir	800 mg/5 dosis/día, 7-10 días	
	Famciclovir	500 mg/8 h (7 días)	
	Valaciclovir	1 g/8 h (7 días)	
	Zoster oftálmico		
	Aciclovir	600-800 mg/5 dosis/día oral (10 días)	
Citomegalovirus			
	Retinitis: inducción		
	Ganciclovir	5 mg/kg/12 h IV (14-21 días) intraocular: 1-2 μg/hora	
	Foscarnet	60 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	
	Retinitis: mantenimiento		
	Ganciclovir	6 mg/kg/24 h IV (5 días/semana, indefinidamente). Oral: 1 g/8 h (indefinidamente)	
	Foscarnet	90 mg/kg/24 h (indefinidamente)	
Influenza A	Amantadina	100 mg/12 h (3-5 días)	1-9 años: 2,2 mg/kg/12 h oral
	Rimantadina	100 mg/12 h (3-5 días)	5 mg/kg/día oral en 2 dosis
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina	1,1 g/día (aerosol)	
Hepatitis B crónica	Interferón α-2β, α-n3	5 millones U/día SC, IM (4 meses)	
Hepatitis C	Interferón α-2β, α-n3	3 millones U3 veces/semana (6-18 meses)	

y la probenecida pueden reducir el porcentaje de conversión de valaciclovir a aciclovir, así como disminuir su aclaramiento renal.

Está indicado en el herpes zoster en pacientes inmunocompetentes, iniciando el tratamiento antes de pasar 72 horas desde el inicio de la erupción, habiéndose comprobado mejoría incluso de la neuralgia postherpética. También está indicado en el herpes genital primario y recidivante. Cabe esperar que muestre una eficacia similar al aciclovir en la profilaxis de infecciones por CMV en trasplantados.

Las dosis recomendadas suelen ser de 1 g/8 horas (7 días) para el herpes zoster y de 500 mg/12 horas (5 días) en el herpes genital. También en este caso deberán ajustarse las dosis en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal (tabla 71-3).

3. Penciclovir (famciclovir)

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, activo sobre distintas especies de virus, que presenta el inconveniente de absorberse muy poco por vía oral. El famciclovir (éster diacetato del penciclovir) constituye la fórmula oral del penciclovir.

El penciclovir inhibe la síntesis del ADN de los *Herpesvirus.* Penetra fácilmente tanto en células infectadas como en no infectadas; es fosforilado por la timidín-cinasa viral y posteriormente, mediante enzimas celulares, transformado en su forma activa, el penciclovir trifosfato, que inhibe la ADN-polimerasa viral (fig. 71-2).

Tiene mayor afinidad por las células infectadas que el aciclovir, con mayor semivida intracelular (7-20 horas) aunque para inhibir la ADN-polimerasa es necesaria mayor concentración de penciclovir-trifosfato que de aciclovir. Su espectro es similar al del aciclovir sobre los *Herpesvirus;* especialmente activo frente a VHS-1, VHS-2 y VVZ, con acción limitada sobre VEB y CMV, también es activo sobre el VHB. La mayor parte de las cepas resistentes al aciclovir presentan resistencia cruzada, clínica y virológica, con el penciclovir.

El famciclovir se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 77 %) y rápidamente se desacetila y oxida a penciclovir a su paso por la mucosa intestinal e hígado. Se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada en el 60 % (tabla 71-2).

Es muy bien tolerado; únicamente se han descrito náuseas y cefalea tras su administración. No se han descrito interacciones importantes con cimetidina, alopurinol o teofilina.

Está indicado en el tratamiento del herpes zoster no complicado en pacientes inmunocompetentes (eficacia antes de las 72 horas de la erupción) y en el tratamiento del herpes genital. También se está ensayando su uso en hepatitis B y en infecciones recurrentes por VHS en pacientes inmunocompetentes. Las dosis recomendadas y sus indicaciones terapéuticas figuran en la tabla 71-3; actualmente se están desarrollando formulaciones tópicas e intravenosas. Las dosis deben ajustarse en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. El uso pediátrico todavía no está bien determinado.

4. Ganciclovir

Es la 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina o DHPG, análogo acíclico sintético del nucleósido 2´-desoxiguanina (fig. 71-1). Su actividad frente a CMV es de 10 a 100 veces superior a la del aciclovir, por lo que estas infecciones son su principal indicación.

4.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es un antivírico de amplio espectro frente a los virus de la familia *Herpesviridae.* Es activo frente a VHS-1, VHS-2 , CMV, VVZ, VEB y VHH-6. La mayoría de estas cepas pueden ser inhibidas de forma reversible con concentraciones de ganciclovir inferiores a 10 μM, alcanzables con las dosis habituales intravenosas e incluso con grandes dosis por vía oral.

Como cualquier antivírico análogo de los nucleósidos, penetra por difusión pasiva en el interior de la célula diana y debe ser fosforilado hasta su forma activa, el ganciclovir-trifosfato (fig. 71-2). En el caso de los virus VHS y VVZ, la primera fosforilación se cataliza por la enzima viral timidín-cinasa (como el aciclovir) de la que no dispone el CMV. Este virus emplea otra proteína viral, una fosfotransferasa codificada por el gen *UL97* del genoma del CMV. Para las dos siguientes fosforilaciones se emplean enzimas de origen celular. Por último, el ganciclovir-trifosfato inhibe la síntesis del ADN viral compitiendo con la ADN-polimerasa viral y actuando como finalizador de cadena.

Las resistencias se producen por mutación del gen *UL97,* lo que da lugar a una reducción en la fosforilación intracelular del ganciclovir, o por mutación en el gen *pol,* que origina alteraciones funcionales de la ADN-polimerasa viral. Estas resistencias normalmente no generan resistencia al foscarnet.

4.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad por vía oral es baja (6-9 %) (tabla 71-2), por lo que inicialmente se utilizó sólo la vía IV. Actualmente se dispone de una formulación oral que con dosis altas (1 g/8 horas) permite alcanzar concentraciones plasmáticas entre 0,5 y 1 μg/ml que son capaces de superar la CI_{50} de muchas cepas de CMV. La administración intravítrea proporciona altas concentraciones locales con mínima absorción sistémica.

Se distribuye ampliamente en el organismo, siendo su volumen de distribución de 0,7 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja (1-2 %). En el LCR alcanza el 31-67 % de las concentraciones plasmáticas. Tanto en LCR como en vítreo (40 %) las concentraciones aumentan con el tiempo, lo que sugiere una eliminación más lenta. En pulmón, hígado y testículos, las concentraciónes son similares a la plasmática. Cruza la barrera placentaria y se elimina por la leche materna. Se elimina casi en su totalidad por excreción renal (filtrado glomerular y secreción tubular). La semivida plasmática aumenta con el deterioro de la función renal (desde 2-4 horas con función normal hasta más de 12 horas en caso de insuficiencia renal), siendo necesario ajustar las dosis en estos casos. Al igual que el aciclovir, la hemodiálisis reduce a la mitad los niveles plasmáticos.

4.3. Reacciones adversas e interacciones

La depresión medular es el efecto adverso más importante. La neutropenia puede presentarse hasta en el 25-40 % de los pacientes, trombopenia en el 20 % y ane-

mia en el 4 %. Estas reacciones son más frecuentes en aquellos pacientes con una reserva medular menor (trasplante de médula ósea o infección por VIH) que en otros inmunodeprimidos. El uso de estimulantes de colonias GM-CSF o G-CSF (v. cap. 58) podría prevenir su aparición. Generalmente, estos efectos revierten al suspender el tratamiento (3-7 días).

Se ha descrito gran cantidad de efectos secundarios aunque su verdadera relación con el fármaco es dudosa; la fiebre y las erupciones (2 %) son los más frecuentes. Se han descrito alteraciones neurológicas, gastrointestinales, alteraciones de pruebas hepáticas, etc., aunque en porcentajes que no llegan al 1 %. La administración oral se acompaña de mayor número de efectos gastrointestinales y menor mielotoxicidad. La vía intravítrea puede ocasionar hemorragias, desprendimiento de retina, induración de la esclera e infecciones.

La asociación a otros agentes mielotóxicos (zidovudina, cotrimoxazol, pentamidina, etc.) favorece la aparición de importante toxicidad medular. Los fármacos que inhiben la secreción tubular renal pueden reducir el aclaramiento renal del ganciclovir. La asociación con imipenem-cilastatina se ha relacionado con la aparición de convulsiones.

4.4. Indicaciones terapéuticas

La toxicidad del ganciclovir restringe su utilización a procesos con morbimortalidad importante, por lo que no se considera indicado, normalmente, en infecciones por *Herpesvirus* en personas inmunocompetentes. La infección por CMV en inmunodeprimidos, tanto el tratamiento como su profilaxis, es su principal indicación.

La retinitis por CMV en los pacientes con infección avanzada por VIH es, tradicionalmente, una de las enfermedades en que es más eficaz. Las dosis recomendadas se indican en la tabla 71-3. La afectación gastrointestinal (esofagitis, colitis, etc.) y la afectación del SNC (radiculomielopatías, encefalitis, etc.) en inmunodeprimidos se han beneficiado del tratamiento intravenoso en algunas ocasiones. En pacientes trasplantados es útil en el tratamiento de la neumonitis y en la infección sistémica por CMV. También se emplea en la infección congénita por CMV.

Aunque la respuesta virológica al tratamiento es buena, la excreción viral se reanuda al retirar el tratamiento. Por esta razón se emplea en la profilaxis primaria de la infección por CMV o como tratamiento durante el tiempo postrasplante necesario para recuperarse de la inmunodepresión. Y por lo mismo en los pacientes diagnosticados de sida debe continuarse con un tratamiento de mantenimiento permanente. El ganciclovir oral constituye una alternativa al tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, empleándose incluso como profilaxis de la aparición de retinitis en las fases avanzadas de la infección por VIH. Las dosis empleadas en estos casos son muy altas (mínimo de 1 g/8 horas). En caso de insuficiencia renal se ajustarán las dosis en función del aclaramiento de creatinina.

5. Vidarabina

La vidarabina (ara-A, arabinósido de adenina o 9-β-D-arabinofuranosiladenina) es un análogo nucleósido de la adenosina (fig. 71-1). Posee actividad antiviral *in vitro* frente a VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, virus vaccinia y viruela, rabdovirus y virus de la hepatitis B. Su actividad frente al CMV es muy variable.

Tiene que ser fosforilada intracelularmente a partir de enzimas celulares hasta su forma activa, el trifosfato de vidarabina, el cual inhibiría de forma competitiva la ADN-polimerasa viral. Pero además puede inhibir otros sistemas enzimáticos, como la ribonucleósido-reductasa y la S-adenosilhomocisteína-hidrolasa, hecho que pudiera ser responsable de algunos efectos tóxicos.

Su absorción es mínima. Tras infusión IV, la vidarabina es rápidamente desaminada por la adenosín-desaminasa (ampliamente distribuida en todos los tejidos), formando la arabinosil-hipoxantina (ara-Hx) que es mucho más soluble, pero con un 40-50 % menos de acción antiviral que la de la ara-A. Este compuesto tiene una vida media de 3,5 horas y se distribuye ampliamente por los tejidos, alcanzando niveles en hígado, bazo y riñón que duplican los plasmáticos. En LCR, las concentraciones son del 35 % de las plasmáticas, aunque en lactantes pueden alcanzar el 90 %. Se fija a proteínas en el 20-30 %. Se elimina por orina, el 40-50 % como ara-Hx y el 1-3 % como el compuesto original. El ara-Hx es depurado rápidamente por hemodiálisis. En caso de insuficiencia renal se elevan los niveles de ara-Hx, favoreciéndose la toxicidad.

Uno de los principales inconvenientes del fármaco es su escasa solubilidad, que requiere la infusión de importantes volúmenes de líquido (2-2,5 l) y limita su empleo. Es frecuente la aparición de efectos secundarios gastrointestinales relacionados con la dosis (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea). A dosis de 20 mg/kg/día puede aparecer mielotoxicidad (alteraciones megaloblásticas, anemia, leucopenia y trombopenia). Se ha detectado una amplia variedad de efectos neurológicos (síndromes dolorosos persistentes en extremidades, temblores, mioclonías, ataxia, depresión, agitación, mutismo acinético, alucinaciones y, más raramente, convulsiones y coma) en el 2 % de los pacientes con dosis altas. También se han descrito erupciones, hipopotasemia, secreción inadecuada de ADH y alteración de pruebas hepáticas. Puede aparecer flebitis en la zona de infusión y su administración tópica oftálmica puede acompañarse de irritación, dolor, fotofobia, queratitis y obstrucción del conducto lacrimal. En animales de experimentación se ha mostrado mutágena, teratógena y carcinógena.

El alopurinol, por la inhibición de la xantinooxidasa, eleva los niveles de ara-Hx. La asociación con metotrexato puede causar un déficit de homocisteína. El interfe-

rón α incrementa su toxicidad. Puede aumentar la concentración sérica de teofilina.

En la actualidad, su empleo ha quedado relegado tras la aparición del aciclovir. Puede considerarse el fármaco alternativo en la encefalitis herpética, la infección neonatal por VHS con diseminación visceral y, tópicamente, en la queratoconjuntivitis herpética. Las dosis administradas son 10-15 mg/kg/día a lo largo de 12 horas durante 10 días.

6. Trifluridina

La trifluridina (TFT o trifluorotimidina) es un derivado halogenado de la desoxiuridina. Ha mostrado actividad *in vitro* frente a *Herpesvirus,* incluyendo el CMV, virus vaccinia y algunos adenovirus, si bien clínicamente sólo es eficaz frente al VHS.

En la célula hospedadora es fosforilada a TFT-trifosfato e incorporada al ADN viral; también se incorpora al ADN celular. Además, el TFT-monofosfato es un potente inhibidor de la timidilato-sintetasa, enzima responsable de la conversión de d-UMP en d-TMP necesario para la síntesis de ADN, lo que explica las propiedades antineoplásicas del fármaco. Su falta de selectividad explicaría su gran toxicidad cuando se administra parenteralmente.

Tiene una semivida de eliminación muy corta (18-20 min) que obliga a una frecuente administración. La absorción corneal es buena y localmente alcanza concentraciones elevadas con escasa toxicidad sistémica. La toxicidad medular es tan importante (al inhibir la síntesis de ADN, inhibe las células con capacidad replicativa) que imposibilita su empleo parenteral.

Localmente puede provocar dolor ocular, edema palpebral, picor, queratopatía epitelial, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado capacidad mutágena y teratógena en animales de experimentación.

Su única indicación actual es la *queratoconjuntivitis herpética* (en que resulta más eficaz que la vidarabina) en forma de solución oftálmica al 1 %. Se administra una gota cada 2 horas (máximo de 9 gotas) hasta la reepitelización, continuando luego una semana más con una gota 4-5 veces al día. Ocasionalmente, se ha ensayado tópicamente en infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para VIH, cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

7. Idoxuridina

La idoxuridina (IDU o yododesoxiuridina) es también un análogo halogenado de la timidina, activo frente a la mayor parte de *Herpesvirus* y *Poxvirus.* Aunque fue el primer agente antiviral aprobado para uso clínico, es uno de los fármacos con menor índice terapéutico (< 2) lo que, unido a su inaceptable toxicidad y a la desventaja respecto a la trifluridina (menos soluble, menos eficaz y más tóxica), ha relegado su uso.

Su mecanismo de acción es similar a la trifluridina. La administración parenteral es excesivamente tóxica para la médula e hígado. Se emplea sólo tópicamente en solución oftálmica al 0,1 % o al 2-40 % en piel. Como efectos adversos se han descrito conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y lesión corneal en uso prolongado. También se ha mostrado mutágeno y teratógeno en animales de experimentación. Sus indicaciones son similares a las de la trifluridina, aunque su eficacia es claramente inferior.

B. ANTIVIRALES DE AMPLIO ESPECTRO

1. Ribavirina

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético de la guanosina (fig. 71-1). Se trata de un antiviral de amplio espectro que *in vitro* se muestra activo frente a virus del ADN y del ARN. Inhibe la replicación de virus, como el respiratorio sincitial (VRS), influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y de algunos togavirus (rubéola), bunyavirus *(Hantavirus)* y arenavirus (fiebre de Lassa). También tiene acción *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, VHS e incluso VIH.

Su mecanismo de acción todavía no está bien establecido; probablemente varíe según el tipo de virus. Utiliza las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula.

Tiene buena absorción oral (biodisponibilidad del 35-50 %). La administración oral y en aerosol provocan concentraciones séricas similares, mientras que por vía intravenosa son 10 veces superiores. En forma de aerosol, se concentra bien en las secreciones bronquiales. Su perfil farmacocinético es bastante complejo. Se acumula en los hematíes, donde logra concentraciones 100 veces superiores al plasma con una semivida de 40 días. Se elimina por metabolismo intracelular y por excreción renal (30-50 %).

Por vía inhalada, la tolerancia es buena aunque se han descrito irritación conjuntival, erupción cutánea y deterioro de las pruebas de función respiratoria como efectos adversos. Con dosis orales altas o por vía intravenosa se ha observado anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, que se sigue de reticulocitosis al suspender el tratamiento. Con tratamientos prolongados se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia). Tiene capacidad teratógena en animales de experimentación. Las interacciones medicamentosas son escasas; se ha propuesto cierto antagonismo con la AZT.

En la actualidad se usa en forma de aerosol en el tratamiento de las infecciones por VRS en niños (bronquiolitis y neumonías), especialmente en aquellos con especial riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente) o en situaciones graves ($P_{O_2} < 65$ mmHg, ventilación mecánica, etc.). También ha mostrado eficacia, por vía inhalatoria, en el tratamiento de la infección por virus influenza A y B siempre que se inicie en las primeras 24 horas. Para su uso en aerosol, se diluyen 6 g en 300 ml de agua estéril (concentración de

20 mg/ml) y se emplea un nebulizador SPAG-2 que genera partículas de 1-3 μ de diámetro. Se administra durante 12-20 horas/día durante 3 días en el caso de la influenza o 5-7 días en el VRS. Parece que la administración de sesiones de 1 hora en 3-4 veces al día puede ser igual de eficaz.

La vía IV ha sido ensayada con éxito en casos de infección por *Hantavirus* y fiebre de Lassa a la dosis de 2-4 g/día en 4 dosis durante 10 días. Por vía oral ha mostrado eficacia en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC; su combinación con interferón parece prometedora a tenor de los resultados de los primeros ensayos clínicos.

C. AMINAS TRICÍCLICAS (ADAMANTANOS)

1. Amantadina

La amantadina (l-adamantanamina) es una amina tricíclica simétrica hidrosoluble (fig. 71-1) con una actividad selectiva frente al virus influenza de tipo A (CI_{50}: 0,2-0,4 μg/ml); no es activa frente al tipo B ni frente a los parainfluenza.

Su mecanismo de acción no ha sido aclarado. Al parecer no tiene efecto sobre la fijación del virus ni sobre su capacidad de penetración en la célula. Probablemente bloquee la descapsidación tras la entrada en la célula; también parece que inhibe la transcripción primaria del ARN.

Se absorbe bien oralmente (85-95 %), no se metaboliza y se excreta lentamente por orina en el 90 % (filtrado glomerular y secreción tubular). Tiene una semivida de 12-17 horas, que se prolonga en caso de insuficiencia renal. No se elimina por diálisis.

Los efectos adversos suelen aparecer en las primeras 48 horas y son menos frecuentes si se fracciona la dosis en dos tomas diarias. En el 5-10 % puede aparecer toxicidad neurológica (dificultad de concentración, confusión, ansiedad, insomnio, temblores, depresión y, excepcionalmente, alucinaciones). A veces hay efectos gastrointestinales banales y efectos anticolinérgicos que no están provocados por bloqueo de receptores colinérgicos. En el anciano, los efectos neurológicos y anticolinérgicos son más frecuentes. También los favorecen el deterioro de la función renal, por lo que se aconseja ajustar la dosis en esta situación. Otros efectos adversos observados han sido la aparición de *livedo reticularis,* hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual. Se ha demostrado capacidad teratógena en animales de experimentación. La administración simultánea de diuréticos puede inhibir la secreción tubular y elevar los niveles plasmáticos.

Su única indicación es la profilaxis y tratamiento de la infección por virus influenza de tipo A. En epidemias por este tipo de virus ha mostrado eficacia profiláctica en el 70-90 % de los casos. Es efectiva mientras se toma la medicación, por lo que debe prolongarse su empleo durante 5-7 semanas en estos casos o bien hasta 2 semanas tras la vacunación con cepas adecuadas. Se suele administrar a dosis de 100 mg/12 horas (100 mg/día en el caso de mayores de 65 años). No debe considerarse un sustituto de la vacuna. Como tratamiento de la infección (tabla 71-3) se logra disminuir a la mitad la duración de la fiebre y síntomas sistémicos. La dosis debe reducirse en los niños y en los mayores de 65 años.

2. Rimantadina

La rimantadina (α-metil-l-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina. Como ésta, sólo es activa frente al virus de la influenza de tipo A, sobre el que tiene una eficacia similar, pero menor potencial tóxico.

El mecanismo de acción es similar al de la amantadina. A diferencia de ésta, se metaboliza en el hígado y sólo se elimina por orina entre el 10 y el 25 %, como fármaco inalterado. Su semivida plasmática es el doble de la de la amantadina (1-1,5 días). En caso de insuficiencia renal debería ajustarse su dosificación, así como en el caso de disfunción hepática grave.

Se tolera bastante bien y los efectos adversos son similares a los de la amantadina, aunque menos frecuentes y más suaves. Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la amantadina. Aunque parece que la cimetidina aumenta los niveles de rimantadina y el paracetamol y la aspirina los disminuyen, no parece que estas interacciones tengan importancia práctica.

Las indicaciones son las mismas que para la amantadina aunque se prefiere la rimantadina en personas mayores por su menor toxicidad.

D. ANÁLOGOS DE LOS PIROFOSFATOS

1. Foscarnet

1.1. Actividad antiviral, mecanismo de acción y resistencias

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos (fig. 71-1). Es un antiviral de amplio espectro tanto para virus del ADN como del ARN. Tiene actividad frente a los virus herpéticos (VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB, VHH-6), VIH-1, VIH-2, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además es activo frente a CMV resistentes al ganciclovir y frente a VHS resistentes al aciclovir.

A diferencia del ganciclovir, aciclovir y zidovudina, no requiere fosforilación intracelular por enzimas virales o celulares para ser activo. El foscarnet se uniría a un punto de la ADN-polimerasa cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. Bloquea la ADN-polimerasa viral de forma no competitiva e inhibe la pérdida de pirofosfato a partir de los desoxinucleósidos-trifosfato. Además es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TI) del VIH (v. más adelante). Su toxicidad celular es escasa y reversible, requiriéndose concentraciones muy altas para inhibir la ADN-polimerasa de la mayoría de las células eucariotas.

El *mecanismo de resistencia* es diferente al del ganciclovir, no estando todavía suficientemente claro. Parece asociado a mutaciones en los genes de la ADN-polimerasa y aparecen durante el tratamiento, aunque no siempre asociados a falta de respuesta clínica.

1.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es escasa, por lo que únicamente se administra por vía parenteral (tabla 71-2). Se distribuye ampliamente por el organismo; a dosis de 120-240 mg/kg/8 horas, el volumen de distribución es de 0,3-0,6 l/kg. En LCR se alcanzan niveles del 50-80 % respecto a los plasmáticos, suficientes para inhibir el CMV. Aproximadamente, del 10 al 30 % del foscarnet se deposita en la matriz del hueso, donde alcanza niveles superiores a los del plasma con una eliminación lenta.

El foscarnet no se metaboliza y se elimina de forma activa casi exclusiva por orina. El filtrado glomerular es responsable del 44 % del aclaramiento del fármaco y la secreción tubular del 56 %. La hemodiálisis elimina la mayor parte del fármaco.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad con aparición de necrosis tubular aguda. Hasta en el 27 % de los casos aparece insuficiencia renal y su frecuencia parece que disminuye con la administración intermitente (10-20 %). La hidratación previa (0,5-1 l de solución salina fisiológica previa a la dosis) disminuye este riesgo. La administración simultánea de fármacos nefrotóxicos potencia su nefrotoxicidad. Generalmente revierte con la supresión del tratamiento. Otro efecto importante se deriva de su acción quelante sobre iones divalentes: hipo e hipercalcemia, hipo e hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipocaliemia son trastornos fácilmente observables. Puede disminuir el calcio iónico sin reflejo en la calcemia. La asociación a pentamidina aumenta el riesgo de hipocalcemia.

Se ha asociado a convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, aparición de úlceras en mucosas, dolorosas y reversibles a partir del séptimo día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica y tromboflebitis superficial. Aunque mucho menos mielotóxico que el ganciclovir, se han observado anemias (25 %) y granulocitopenias (17 %).

Las interacciones medicamentosas se derivan de la suma de efectos tóxicos: así, con la pentamidina aparece hipocalcemia y con los fármacos nefrotóxicos aparece insuficiencia renal.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Su principal indicación es el tratamiento de infecciones por CMV en inmunodeprimidos, especialmente la coriorretinitis por CMV, administrado por vía IV y ocasionalmente intravítrea, si bien en este caso con riesgo de desprendimiento de retina e infecciones; también se ha empleado en la neumonía por CMV y en la afectación gastrointestinal por este virus. Otra de las indicaciones es el tratamiento de infecciones causadas por VHS e incluso en las producidas por VVZ resistentes al aciclovir.

Frente al VIH se sabe que, aunque no es un fármaco antirretroviral de primera línea, los pacientes con retinitis tratada con foscarnet cuentan con mayor supervivencia.

Generalmente se emplea a las dosis señaladas en la tabla 71-3; su administración se precede de hidratación con suero fisiológico y se efectúa en un intervalo mínimo de 1 hora. Si se utiliza una vía periférica, debe diluirse para evitar irritación local. En caso de insuficiencia renal deben individualizarse cuidadosamente las dosis. Se aconseja monitorizar la creatinina y la calcemia durante su empleo.

La terapia de inducción dura generalmente 2-3 semanas y puesto que su efecto es virustático, debe seguirse de un tratamiento de mantenimiento mientras dure la inmunodepresión (indefinidamente en la infección por VIH) con dosis de 90 mg/kg/día.

E. FÁRMACOS EN EXPERIMENTACIÓN

1. Sorivudina

La sorivudina (BVaraU o brovavir) es un análogo sintético del arabinosiluracilo. *In vitro* tiene una actividad 5.000 veces superior a la del aciclovir sobre el VVZ; además tiene cierta actividad sobre el VHS-1 y VEB, pero no frente a VHS-2 ni CMV.

Se concentra en las células infectadas. Precisa una primera fosforilación mediante la timidín-cinasa (fig. 71-2) y, a diferencia del aciclovir, también la segunda fosforilación precisa una enzima vírica (timidilato-cinasa). Su forma activa es el trifosfato que actúa como inhibidor de la ADN-polimerasa, pero no como finalizador de cadena.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 60 %); se tolera bien y por su semivida puede ser administrada en una sola dosis diaria. Los efectos adversos más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. Tiene interacción importante con el 5-fluorouracilo, pudiendo provocar supresión de la médula ósea que puede ser grave.

Su principal indicación es el tratamiento del herpes zoster, a dosis de 40 mg/día en una sola toma, durante 7 días; se ha mostrado más eficaz que el aciclovir. Todavía se encuentra en fase de ensayos terapéuticos.

2. Lobucavir

Es un nucleósido sintético de la desoxiguanosina (fig. 71-2). Tiene actividad frente a VHS-1, VHS-2 y CMV similar al ganciclovir. Se encuentra en fase de ensayos clínicos para su empleo en las infecciones por CMV, en pacientes con infección por VIH. Parece bien tolerado y tiene la ventaja de su administración oral.

3. Cidofovir

Es un análogo nucleótido monofosfato de la citosina con actividad frente a VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV (incluyendo cepas resistentes al ganciclovir y foscarnet), VEB y papilomavirus humanos. De los fármacos investigados es el que parece que dispone, *in vitro*, del mejor ín-

dice terapéutico frente al CMV, siendo cien veces más potente y cien veces más selectivo que el foscarnet.

A diferencia del aciclovir y el ganciclovir, que requieren enzimas virales para su activación intracelular, el cidofovir se convierte en su forma activa, el cidofovir bifosfato, independientemente de la infección viral. Actúa como inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa, también puede actuar como finalizador de cadena o como desestabilizador del ADN viral una vez incorporado.

La larga vida del cidofovir difosfato (17-30 horas) permite su administración semanal. Se elimina inalterado por orina (80 %). Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, que se minimiza con una adecuada hidratación y el empleo de probenecida. También puede producir neutropenia y fiebre. Se han descrito interacciones farmacocinéticas con diversos fármacos como cotrimoxazol, didanosina, fluconazol y aminoglucósidos.

En la actualidad se está ensayando su empleo en la retinitis por CMV de los pacientes con sida. Se utiliza intravenosamente (3-5 mg/kg/semana) y se está ensayando la administración intravítrea. También se está ensayando un empleo tópico para las infecciones por VHS.

4. Otros fármacos

En fase preclínica se haya gran cantidad de fármacos, entre los que se debe mencionar la **oxetanocina-G** cien veces más potente contra el VVZ y diez veces más contra el VHS-1 *in vitro* que el aciclovir; el **H2G**, el **S2242** (análogo acíclico nucleósido con actividad anti-CMV), el **2´-desoxi-5-etiltiouridina**, **Pry-araU**, **CV-ara**, **PMEA** y **HPMEA**. Éste es un campo en expansión del que caben esperar buenos resultados en un futuro próximo.

F. INTERFERONES

1. Definición, tipos y características

Forman un grupo de proteínas funcionalmente relacionadas, específicas de especie, sintetizadas en células eucariotas en respuesta a una gran variedad de estímulos (células tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc.) entre los que destacan las infecciones virales. En la actualidad, con el empleo de técnicas de cultivo celular y de ingeniería genética, se pueden obtener para su uso en la práctica clínica.

Se han caracterizado tres tipos de interferones humanos que difieren en sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas (tabla 71-4).

a) **Interferón α.** Denominado también interferón leucocitario o linfoblastoide, es producido por diversas células entre las que destacan los monocitos/macrófagos, linfocitos nulos y linfocitos B, en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se conocen más de 30 subtipos codificados por diferentes genes, pero, a pesar de su diferencia, conservan 85 de sus 166 aminoácidos en idéntica posición. Generalmente poco glucosilados, estos polipéptidos tienen pesos moleculares que oscilan entre 18 y 26 kD.

Existen varios tipos comercializados (recombinantes y linfoblastoide o natural) siendo los *α-2a, α-2b y α-n3* los más empleados (los recombinantes se denominan con una letra según la secuencia peptídica en las posiciones 23 y 24).

b) **Interferón** β. También llamado interferón fibroblástico, es el producto de un solo gen en el cromosoma 9. Sus principales fuentes son los fibroblastos y las células epiteliales, y es generado por dobles cadenas de ARN, polirribonucleótidos y virus. Es un péptido de 166 aminoácidos con un peso molecular de 20 kD y tiene una homología del 30-45 % con los interferones α, con quienes comparte el receptor de la superficie celular.

c) **Interferón γ.** Denominado interferón inmune, su principal fuente es el linfocito T. Producto de un gen en el cromosoma 12, tiene 143 aminoácidos y, a diferencia de los interferones α y β, es lábil a pH ácido. Su peso molecular oscila entre 20 y 25 kD, según la extensión de su glucosilación. No tiene homología con los otros interferones y su receptor celular también es diferente. Se han descrito diferentes variantes de este interferón.

Tabla 71-4. Características biológicas de los interferones

	Tipo I		Tipo II
	Alfa (α)	Beta (β)	Gamma (γ)
Designación anterior	Leucocitario	Fibroblástico	Inmune
Denominación	Le-IFN	F-IFN	IFN-inmune
Origen	Monocitos y linfocitos B	Fibroblastos	Linfocitos T
Subtipos	>30	1	1
Peso molecular (kD)	16-27	20	20-25
Glucosilación	Variable	Sí	Sí
Estabilidad a pH 2	Sí	Sí	No
Cromosoma	9	9	12
Principal estímulo inductor	Virus Antígenos	Virus ARN de doble cadena Polirribonucleótidos	Antígeno Mitógeno
Propiedades biológicas	Antivíricas Antiproliferativas Inmunomoduladoras	Antivíricas Antiproliferativas Inmunomoduladoras	Inmunomoduladoras

2. Acción antivírica y mecanismo de acción

No tienen una acción antiviral directa, actúan provocando en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antiviral con lo que, de forma indirecta, inhiben la replicación viral. En la actualidad, se conoce un amplio espectro de virus ARN y ADN que, *in vitro,* son susceptibles a la acción de los interferones.

Tras la unión a sus receptores específicos en la superficie celular (comunes para los interferones α y β), causan la síntesis intracelular de enzimas como la 2´-5´-oligoadenilsintetasa (fig. 71-3). Esta enzima es capaz de activar una endorribonucleasa latente (la ARNasa L) que degrada el ARN mensajero viral y posiblemente el de la célula hospedadora, deteniendo la elaboración de las proteínas específicas virales en las células infectadas. Entre otras acciones, el interferón también es capaz de activar una proteín-cinasa que fosforila la subunidad α del factor 2 de iniciación de síntesis proteica, con lo que bloquea la traducción del ARN mensajero y, por lo tanto, detiene también así la síntesis de proteínas virales y celulares.

Asimismo, los interferones poseen diversos efectos inmunomoduladores (v. cap. 23): el aumento de expresión en la superficie celular de los antígenos de histocompatibilidad de los tipos I y II (con papel importante en la citólisis por linfocitos T citotóxicos de las células infectadas), la regulación de la actividad de las células NK y de los propios linfocitos T citotóxicos, la activación de los macrófagos y la elaboración de diversas citocinas. Estas acciones modifican y favorecen la respuesta inmunitaria frente a la infección viral.

Otras acciones de los interferones, como su acción antiproliferativa (que justifica su empleo en procesos neoplásicos, v. cap. 62), la inhibición de la fibrosis hepática (que enlentece la progresión a cirrosis) y otras, escapan de los límites de este capítulo y sólo serán mencionadas.

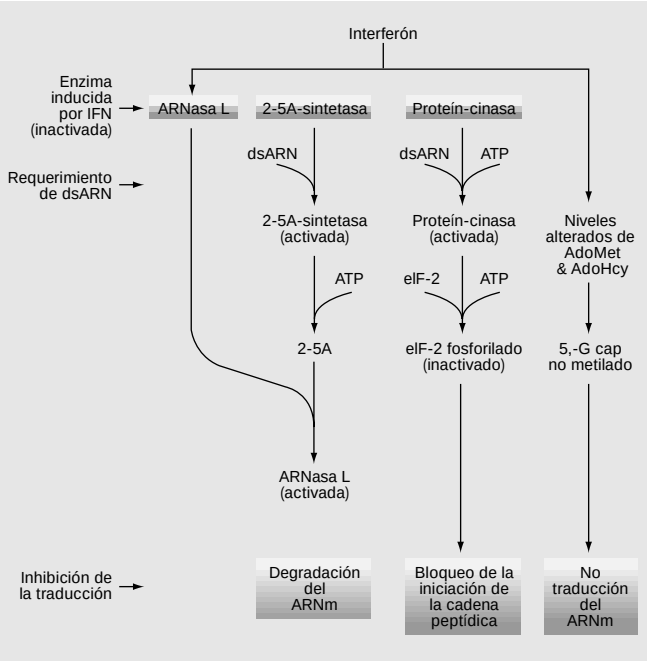


Fig. 71-3. Acción antivírica del interferón.

3. Características farmacocinéticas

Se mencionan fundamentalmente las de los interferones α, los más empleados en clínica práctica y sobre los que se dispone de más datos.

Estos interferones no tienen biodisponibilidad oral y se administran fundamentalmente por vía IM o SC. Alcanzan su máxima concentración en 4-8 horas, retornando a sus niveles basales a las 18-36 horas. Se eliminan esencialmente por vía renal y, en menor medida, por excreción biliar y metabolismo hepático. Tienen una semivida plasmática corta, que oscila entre 2,5 y 5 horas según la vía de administración, pero, y esto es importante, sus efectos antivirales persisten durante varios días. Atraviesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El interferón β se absorbe menos que el α por vía IM y suele administrarse IV.

Los interferones pueden provocar la formación de anticuerpos anti-interferón (neutralizantes y no neutralizantes). Su aparición parece influenciada por las dosis y el esquema de administración. No se conocen efectos adversos debido a ello y su relación con el fracaso terapéutico es controvertida.

4. Reacciones adversas e interacciones

Durante el tratamiento, los efectos adversos son muy frecuentes (70-90 %). Su gravedad se relaciona con las dosis empleadas y pueden ser importantes por encima de las 10 millones de unidades; sin embargo, con las dosis corrientemente usadas (< 5 millones U/día) suelen ser moderados y reversibles.

En más del 75 % de los pacientes aparece un síndrome «gripal» que comienza a las 2-6 horas de la administración y persiste durante 6-12 horas, suele disminuir gradualmente con el tiempo y lo normal es que desaparezca tras las 2-3 primeras semanas. Puede aparecer incluso con la administración intralesional (50 %). Se previene o minimiza con analgésico-antitérmicos y no suele ser motivo de cese de tratamiento aunque puede obligar a un incremento paulatino de la dosis.

Se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y raramente convulsiones). También se ha descrito fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia y alteraciones hematológicas reversibles (granulocitopenia, trombopenia y disminución de CD4 en pacientes con infección por VIH). Más excepcionalmente se ha asociado a úlceras bucales, bloqueo auriculoventricular, alteraciones en el ECG seudoisquémicas, etc. Potencialmente pueden exacerbar reacciones autoinmunes y se han descrito disfunciones tiroideas por

tiroiditis en el 3-5 %; también podrían exacerbar reacciones en el lupus eritematoso, artritis reumatoidea, psoriasis, etc. La administración por vía nasal se ha acompañado de inflamación mucosa o úlceras.

Potencialmente, también podrían reducir el aclaramiento de fármacos que, como la teofilina, son metabolizados por el citocromo P-450. Su asociación a vidarabina provoca una acumulación de este fármaco que potencia su toxicidad.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se hará referencia sólo a las infecciones virales, dejando de lado su uso en el tratamiento de otros procesos como los neoplásicos (algunos de ellos también asociados a infecciones virales, como la leucemia de células peludas, el sarcoma de Kaposi, etc.) que se exponen en el capítulo 62.

El interferón α es eficaz administrado dentro de la lesión (1 millón U en cada lesión, 3 veces por semana durante 3 semanas), en el tratamiento de los condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos. También se utiliza por vía sistémica en la papilomatosis laríngea juvenil. En ambos procesos, asociados a papilomavirus, las recurrencias son altas al cesar el tratamiento.

Es también eficaz en infecciones por VHS, VVZ e, incluso, puede prevenir, por inhalación nasal, la aparición de rinitis causadas por rinovirus. Tiene una capacidad inhibitoria dosis-dependiente sobre el VIH y en la actualidad se llevan a cabo ensayos clínicos asociándolo a otros fármacos antirretrovirales.

Con todo, la principal indicación actual de este tipo de interferón la constituye el tratamiento de las hepatitis crónicas virales por VHB, VHC y VHD. El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB se recomienda en pacientes con enfermedad compensada en los que se detecte HBsAg, HBeAg y ADN viral en el suero, con valores de transaminasas altos y sin evidencia de insuficiencia hepática avanzada. Las dosis recomendadas suelen ser del orden de 5 millones U/día o 10 millones U tres días a la semana durante 4-6 meses, con lo que se logra la seroconversión a anti-HBe, la eliminación del ADN sérico y la mejoría bioquímica e histológica hasta en el 40 % de los casos, a veces meses después de cesar el tratamiento. En el caso de pacientes con anti-HBe y ADN viral detectable (variante «e-minor») la respuesta es menor y podría necesitarse prolongar el tratamiento 12 meses a dosis altas.

En la hepatitis crónica por VHD, su papel es más incierto todavía. Dosis de 9 millones U tres veces a la semana, durante 12 meses, han logrado que en el 50 % de los pacientes los niveles de VHD-ARN se hagan indetectables, se normalicen las transaminasas e incluso aparezca cierta mejoría histológica, pero en este caso las recaídas son frecuentes.

En la hepatitis crónica por VHC, el tratamiento está indicado en caso de actividad histológica, enfermedad compensada, elevación consistente y persistente de transaminasas y detección de VHC-ARN en el suero. Se emplean dosis de 3-6 millones U tres veces por semana durante 6-12 meses, consiguiéndose normalizar las transaminasas en el 40-50 % de los casos (con mejoría histológica) aunque sólo la mitad de ellos mantienen la respuesta al cesar el tratamiento.

El interferón γ se ha usado para disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones, generalmente bacterianas, que acompañan a la enfermedad granulomatosa crónica.

II. ANTIVÍRICOS ANTI-VIH (ANTIRRETROVIRALES)

El impacto social de la epidemia del sida ha conseguido que se multipliquen los fondos destinados a la investigación en el campo de la virología y, aunque esencialmente están dirigidos al estudio del VIH, no cabe duda de que en el futuro acabará beneficiándose de este esfuerzo el resto de las enfermedades virales.

Los avances experimentados en el conocimiento del ciclo replicativo del VIH han permitido conocer aquellos puntos sobre él que son susceptibles de ser inhibidos o bloqueados. A partir de aquí, sólo es cuestión de tiempo diseñar agentes con capacidad de hacerlo y comenzar a ensayar su eficacia. Los primeros blancos del ciclo replicativo viral sobre los que se ha actuado con cierto grado de eficacia clínica han sido la *transcriptasa inversa (TI)* y *la proteasa viral* (tabla 71-1 y fig. 71-4). Ante la urgencia de la situación, la aprobación de su uso clínico por parte de la FDA se realizó por un procedimiento abreviado basado en los resultados en ensayos clínicos en fase III, por lo que el conocimiento de su farmacocinética no es tan completo como el de otros fármacos.

De forma continuada, se siguen describiendo nuevos agentes capaces de inhibir, al menos *in vitro*, la replicación del VIH. De igual manera, se siguen desarrollando nuevas estrategias de actuación frente al virus y se ensayan agentes que actúan a otros niveles del ciclo celular. En este capítulo mencionaremos los fármacos antirretrovirales disponibles en el mercado y aquellos que se encuentran en fases de ensayos clínicos muy avanzadas.

A. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Existen dos grupos de fármacos que inhiben la transcriptasa inversa viral (tabla 71-1): los *nucleosídicos* que poseen similitud estructural con los 2'-desoxinucleótidos naturales con los que compiten (fig. 71-4) y los *no nucleosídicos* que no requieren activación previa y actúan directamente sobre la TI.

Los nucleosídicos precisan ser fosforilados mediante las enzimas celulares en la forma trifosfato que ejerce la actividad inhibidora. De esta forma, por una parte compiten con los desoxinucleótidos naturales para unirse a la

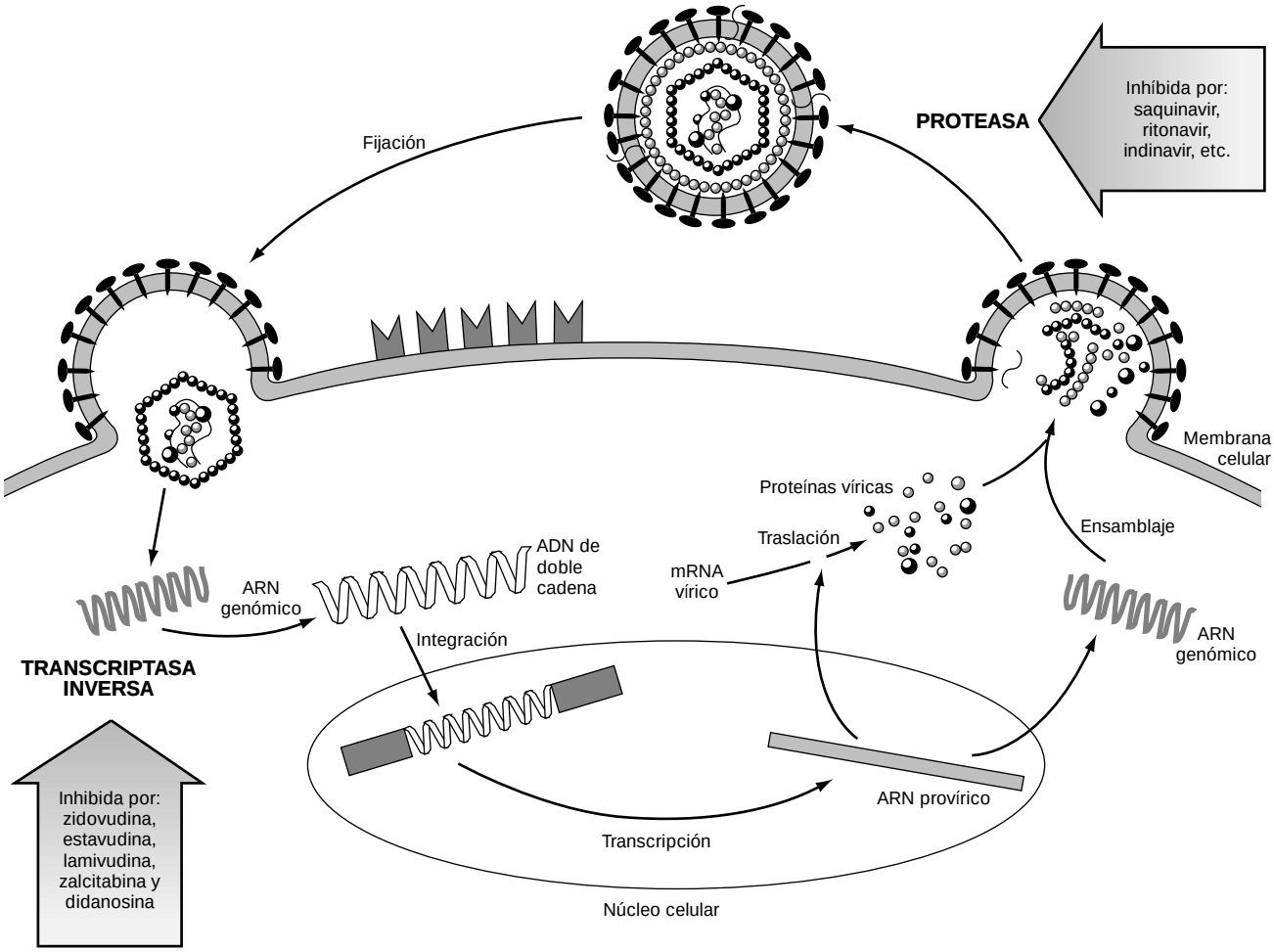


Fig. 71-4. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana y sitios de acción de los fármacos anti-VIH.

TI y, por la otra, al ser incorporados en el ADN viral nuevamente sintetizado, actúan como terminadores de cadena ya que no disponen del grupo oxidrilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster.

Las enzimas celulares que catalizan estas reacciones, sin embargo, pueden ser diferentes para cada compuesto e incluso variar según el tipo de célula y la fase del ciclo celular. Por esta razón se comportan como fármacos diferentes y su combinación puede resultar sinérgica o aditiva, ampliando el espectro de células sobre las que ejercen su actividad.

Frente a estos fármacos se han descrito resistencias basadas en la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI. El tiempo de tratamiento y una fase avanzada de la infección por VIH son los principales factores que influyen en su aparición. Algunas de estas mutaciones pueden conferir resistencia cruzada a varios fármacos.

1. Zidovudina

La zidovudina (azidotimidina, AZT o 3'-azido-3'-desoxitimidina) (fig. 71-5) fue el primer agente antiviral que mostró efectos clínicos beneficiosos sobre la infección por VIH. Desarrollado inicialmente como antineoplásico, de escasa potencia, posteriormente se observó que era activo frente al retrovirus de la leucemia murina y en 1985 se comprobó su efecto sobre el VIH.

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es activa frente al VIH-1, VIH-2, HTLV-I, lentivirus animales y retrovirus humanos; la DI_{50} necesaria para inhibir la replicación del VIH oscila entre 0,002 y 0,6 mg/l, según la línea celular empleada, que resulta al menos 10-20 veces inferior a la concentración que puede ser tóxica para dichas células.

La AZT penetra en la célula de forma pasiva y es fosforilada en su forma activa, el AZT-trifosfato, utilizando las mismas enzimas que regulan el paso de su análogo fisiológico, la timidina, a la forma timidín-trifosfato (fig. 71-6). De esta forma el AZT-trifosfato actúa como inhibidor competitivo de la TI y como finalizador de cadena si se incorpora al ADN proviral.

Las *resistencias* se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI. Generalmente se re-

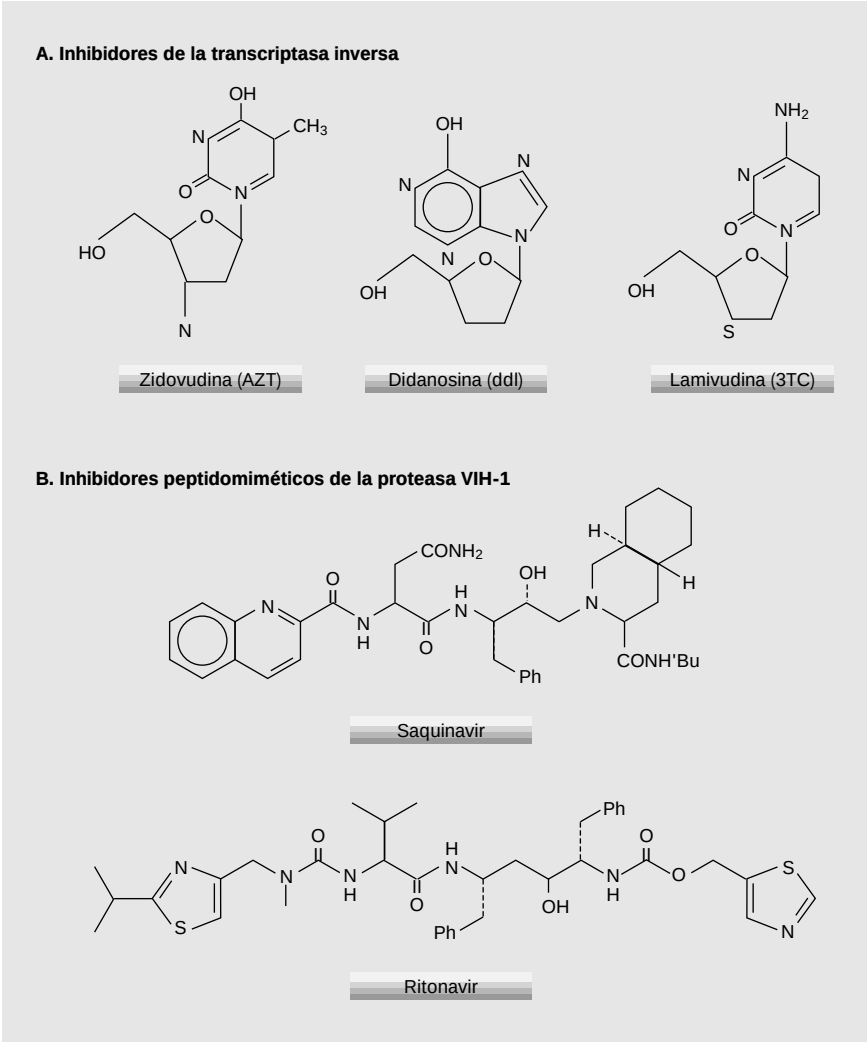


Fig. 71-5. Principales fármacos anti-VIH.

quieren varias mutaciones para proporcionar un alto nivel de resistencia. Este tipo de resistencias suelen aparecer al cabo de 6-12 meses de tratamiento en los pacientes con enfermedad avanzada y hasta 24 meses en los asintomáticos. La aparición de resistencias se asocia a la progresión de la enfermedad, a la reducción de CD4 y al incremento de la carga viral.

Se han descrito mutaciones en varias posiciones del gen de la TI (tabla 71-5). De ellas, la correspondiente al codón 215 es la más frecuente y con mayor impacto sobre la susceptibilidad al fármaco. La asociación de mutaciones puede reducir hasta más de 100 veces la sensibilidad del virus la AZT; sin embargo, estas cepas generalmente suelen mantener la sensibilidad a otros análogos nucleósidos.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía digestiva con una biodisponibilidad del 65-70 % tras una dosis oral (tabla 71-2). La absorción gástrica aumenta con el estómago vacío; así, una comida rica en grasas puede disminuir al 50 % sus niveles séricos. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación en el 75 % y los metabolitos se eliminan por orina. El 15-20 % restante se excreta inalterado por la orina. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica alcanzando niveles terapéuticos en LCR (relación LCR/plasma de 0,6) y también la barrera placentaria.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

En general, los efectos adversos son más frecuentes con las dosis elevadas (1.200-1.500 mg/día) que con las bajas (500-600 mg/día) y en las fases avanzadas de la enfermedad se producen más que en los pacientes asintomáticos. La toxicidad más importante de la AZT es la hematológica. La más común es la anemia que aparece hasta en el 15-30 % de los pacientes con enfermedad avanzada y altas dosis, disminuyendo este porcentaje al 10 % y al 2 % en los asintomáticos, con dosis altas y bajas respec-

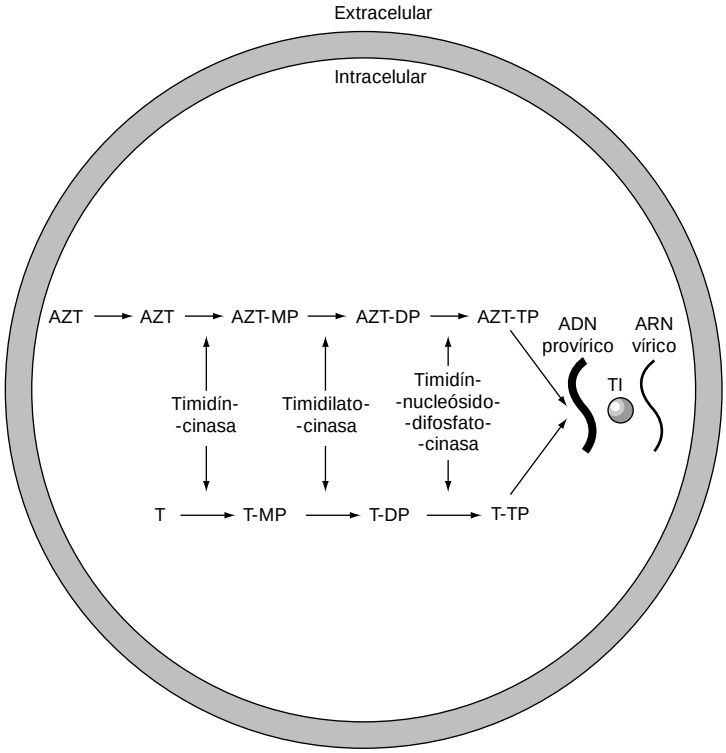


Fig. 71-6. Mecanismo de acción de la zidovudina (AZT) que es sucesivamente mono, di y trifosforilada. T: desoxitimidina fisiológica. TI: transcriptasa inversa.

tivamente. Se considera que el riesgo de aparición es mayor a los 3-8 meses del inicio del tratamiento. Sin correlación con la anemia, es frecuente la aparición de macrocitosis, reversible al cesar el tratamiento. También son frecuentes la neutropenia (< 750/ml) que puede aparecer hasta en el 50 %, especialmente con dosis altas, y la leucopenia (< 1.500/ml) en el 30 %. Ocasionalmente aparece trombopenia, si bien es más común que el fármaco tenga efectos beneficiosos sobre la cifra de plaquetas. La pancitopenia y la aplasia medular son posibles aunque muy raras.

Se ha descrito una miopatía asociada a la AZT (6-18 % tras 6-12 meses de tratamiento) que se considera asociada a la depleción del ADN mitocondrial del músculo, por la inhibición de la ADN-polimerasa que es reversible al suspender el tratamiento. También se ha descrito, asociada a la AZT y otros análogos nucleósidos, la aparición de una hepatitis fulminante con esteatosis hepática y niveles elevados de lactato, especialmente en el sexo femenino, aunque es muy poco frecuente.

De menor gravedad, pero con una frecuencia mayor, se han descrito otros efectos adversos: cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, malestar abdominal, hiperpigmentación ungueal y cutánea, erupciones, fiebre y malestar general.

Los fármacos capaces de inhibir las enzimas responsables de la glucuronidación hepática (probenecida, antiinflamatorios no esteroideos, metadona, morfina, codeína, etc.) pueden prolongar la semivida media de la AZT. El empleo simultáneo de fármacos mielotóxicos, como el ganciclovir, incrementan su toxicidad hematológica. La ribavirina tiene efecto antagónico con la AZT.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La única indicación terapéutica es la infección por VIH. En la actualidad y a la luz de los conocimientos de que se disponen, la monoterapia debe considerarse un tratamiento subóptimo. Se aconseja la combinación con otros análogos nucleósidos e inhibidores de las proteasas según los casos, no descartándose el empleo conjunto de nuevos antirretrovirales en un futuro.

Se desconoce todavía cuál es la mejor dosificación y el intervalo entre dosis. En nuestro medio, las dosis más prescritas son las de 200 mg/8 horas y la de 250 mg/12 horas (600-500 mg/día); sin embargo se están empleando pautas de 100 mg/4 horas o de 200 mg/4 horas sin diferencias notables en el resultado. Sólo en dos situaciones parece que exista consenso en el empleo de dosis más altas: en la afectación neurológica por VIH, para asegurar un buen paso de la barrera hematoencefálica (800-1.200 mg/día) y en el caso de la trombopenia asociada al VIH (1.000-1.200 mg/día). En niños mayores de 3 meses se recomienda iniciar con 180 mg/m^2/6 horas, si bien tampoco se ha determinado un régimen óptimo (120-180 mg/m^2/6 horas).

Tabla 71-5. Antivíricos anti-VIH: resistencias

Fármaco inhibidor de la TI	Mutación en la TI	Resistencia cruzada	Aumento de sensibilidad	Fármaco inhibidor de la proteasa	Mutación en la proteasa	Resistencia cruzada
Zidovudina	41, 67, 70, 215, 219	—	—	Saquinavir	48, 90	Nelfinavir
	Fenotípica	Estavudina	—		54 *(in vitro)*	
Zalcitabina	65	Didanosina, lamivudina	—	Indinavir	10, 46, 63, 82, 8, 4, otras	Múltiple
	69	—	—			
	184	Lamivudina Didanosina	Zidovudina[a]	Ritonavir	82 + 54, 36, 71	Nelfinavir
Didanosina	65	Zalcitabina, lamivudina	—	Nelfinavir	46, 84 *(in vitro)*	—
	74	Zalcitabina	Zidovudina[a]			
	184	Lamivudina, zalcitabina	Zidovudina[a]			
Lamivudina	184	Zalcitabina, didanosina	Zidovudina[a]			
Estavudina	50 *(in vitro)*					
	75	Zalcitabina didanosina	Zidovudina?[a]			
	Fenotípica	Zidovudina, didanosina				
Nevirapina	181	Otros no nucleósicos TI	Zidovudina[a]			
	98, 100, 103, 106, 108, 188, 190					

[a] Con mutación en el codón 215. TI: transcriptasa inversa.

La AZT se ha empleado con éxito en la prevención de la transmisión vertical del VIH a partir del tercer trimestre (buena tolerancia y ausencia de malformaciones) y en la profilaxis postexposición accidental, aunque también se están ensayando combinaciones de fármacos en la actualidad.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave disminuye el metabolismo de la AZT y en aquellos con insuficiencia renal puede prolongarse su semivida hasta 3 veces, por lo que parece razonable disminuir las dosis (100 mg/8 horas) y vigilar la aparición de efectos tóxicos.

2. Didanosina (ddI)

La didanosina (ddI o 2´,3´-didesoxiinosina) es un análogo nucleósido de la inosina (fig. 71-5), aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en 1991.

2.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencia

Ha mostrado actividad *in vitro* frente al VIH-1, incluyendo cepas resistentes a la AZT, VIH-2, HTLV-I y virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS). Las concentraciones de ddI que inhiben el VIH son muy inferiores a las que normalmente alcanza el fármaco en suero, y tiene un índice terapéutico más favorable que la AZT.

Penetra en las células por difusión pasiva utilizando el mismo mecanismo que los nucleósidos fisiológicos. Su metabolismo es ligeramente más complejo que el de los desoxinucleótidos pirimidínicos (AZT, ddC o d4T). Inicialmente se transforma en ddI-monofosfato, mediante la 5´-nucleotidasa, pasando luego a didesoxiadenosín-monofosfato por las enzimas adenilsuccinato-sintetasa/liasa. Posteriormente es transformado en la forma activa trifosfato (ddA-TP), con una semivida intracelular superior a las 12 horas. El ddA-TP, al igual que sucedía con el AZT-TP, actúa inhibiendo la TI tanto por inhibición competitiva como actuando como terminador de cadena. Es activo en todas las fases del ciclo celular.

La *resistencia* del VIH-1 a la ddI se asocia fundamentalmente con la mutación del codón 74 en el gen de la TI (tabla 71-5), aunque existen otras mutaciones en las posiciones 65 y 184 que confieren resistencia. Es muy frecuente la existencia de resistencias cruzadas con la ddC.

2.2. *Características farmacocinéticas*

La biodisponibilidad por vía oral es muy variable (tabla 71-2) y depende de la formulación del fármaco, de la acidez gástrica y de la existencia de alimentos o no en el estómago. Su principal limitación es su pobre solubilidad a pH ácido (pKa de 9,13) por lo que las formulaciones orales contienen agentes tamponadores capaces de aumentar el pH gástrico. El alimento es capaz de reducir la absorción de la ddI hasta en el 50 % por la estimulación gástrica de la secreción ácida y el retraso del vaciamiento del estómago, efectos que se minimizan administrando el fármaco 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Difunde poco al LCR (20 % de la concentración plasmática) y atraviesa la placenta por difusión pasiva, siendo metabolizado hasta en el 50 % a dicho nivel. Se excreta inalterado en la orina (por filtración glomerular y secreción tubular) en porcentajes que oscilan entre el 35 y el 60 % de la dosis administrada. El resto se elimina por las vías metabólicas de las purinas, degradándose en hipoxantina y ácido úrico.

2.3. *Reacciones adversas e interacciones*

Sus principales efectos adversos son la afectación pancreática y la neurotoxicidad. No tiene toxicidad hematológica. Puede aparecer pancreatitis en el 5-13 % de los pacientes tratados; el riesgo aumenta con dosis elevadas, antecedentes de pancreatitis previas y de abuso de alcohol, infección avanzada por VIH y empleo simultáneo de pentamidina. En ocasiones han tenido cursos fatales. La neuropatía periférica aparece hasta en el 13 % de los enfermos con dosis correctas; es más frecuente si hay historia previa de neuropatía o tratamientos neurotóxicos simultáneos. Es reversible si se diagnostica pronto y se retira el fármaco.

Otros efectos adversos descritos incluyen la aparición de hepatitis fulminantes con lactatoacidosis (rara), hiperuricemia, elevación de las transaminasas y diarrea; de forma más inespecífica, también puede producir cefalea, insomnio, náuseas, vómitos y malestar abdominal.

Entre las *interacciones farmacológicas,* la ddI puede disminuir la absorción de fármacos que precisen un medio ácido (tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol, ketaconazol, dapsona, etc.). La ranitidina no altera la biodisponibilidad de la ddI.

2.4. *Aplicaciones terapéuticas*

Admitido inicialmente como fármaco en monoterapia, el consenso existente en torno al tratamiento de esta infección lo convierte en un fármaco que puede administrarse en combinación con otros antirretrovirales.

Se emplea sólo por vía oral y siempre con el estómago vacío a la dosis de 150-300 mg cada 12 horas según el peso (tabla 71-6). En niños se recomienda 180-200 mg/m^2/día, divididos en dos tomas.

En la insuficiencia renal se aconseja reducir la dosis el 25 % si es grave (ClCr < 10 ml/min). Aunque se elimina en parte por hemodiálisis, no es necesario administrar dosis suplementarias. En caso de insuficiencia hepática, la reducción del metabolismo de las purinas aconsejaría la disminución de la dosis, pero no existen datos concluyentes al respecto.

3. Zalcitabina (ddC)

La zalcitabina (ddC o 2',3' didesoxicitina) es un didesoxinucleósido análogo de la citidina (fig. 71-5). Tiene una potencia intrínseca superior a la AZT aunque por su mayor toxicidad tiene un índice terapéutico similar.

Tabla 71-6. Antivíricos anti-VIH: dosificación

Grupo farmacológico	Fármaco	Dosis en adultos	Dosis en niños
Inhibidores de la transcriptasa inversa			
	Zidovudina	200 mg/8 h oral o IV	
	Didanosina (ddI)	> 60 kg: 200-250 mg/12 h < 60 kg: 125-167 mg/12 h	180-200 mg/m^2/día (en 2 dosis)
	Zalcitabina (ddC)	0,75 mg/8 h	0,04 mg/kg/6 h
	Estavudina	> 60 kg: 40 mg/12 h < 60 kg: 30 mg/12 h	
	Lamivudina	150 mg/12 h	4 mg/kg/12 h
	Nevirapina	200 mg/24 h (2-4 semanas), seguir con 400 mg/día	
Inhibidores de la proteasa			
	Saquinavir	600 mg/8 h	
	Ritonavir	600 mg/12 h	
	Indinavir	800 mg/8 h	

3.1. *Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias*

Es activa frente al VIH-1 y al VIH-2, incluyendo cepas resistentes a la AZT. Al igual que los demás didesoxinucleósidos, para actuar debe penetrar en el interior de las células infectadas (difusión pasiva facilitada) y fosforilarse hasta su forma activa (didesoxicitidín-trifosfato), que tiene mayor afinidad por la TI viral que el nucleótido fisiológico y actúa como inhibidor competitivo y como terminador de cadena de ADN.

Las *resistencias* suelen aparecer más lentamente que con la AZT o la ddI. Se relacionan con las mutaciones en posición 65, 69 y 184 del gen de la TI (tabla 71-5). Las mutaciones 65 y 184 pueden conferir resistencia cruzada con ddI y 3TC.

3.2. *Características farmacocinéticas*

Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 85-88 % (tabla 71-2). Administrada con la comida disminuye su absorción y necesita el doble de tiempo para alcanzar la concentración máxima. Aunque atraviesa la barrera hematoencefálica, las concentraciones alcanzadas en LCR son muy bajas (muy inferiores a las de la AZT). Apenas sufre metabolización hepática y la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios por el riñón (70 %) mediante filtrado glomerular y secreción tubular.

3.3. *Reacciones adversas e interacciones*

Prácticamente no tiene toxicidad hematológica. El efecto adverso más importante es la aparición de neuropatías periféricas (10-25 %), dependiendo de la dosis, duración de tratamiento, estadio de la infección por VIH y asociación a fármacos neurotóxicos. Aparece con más frecuencia a partir de la octava semana de tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo, aunque puede existir una intensificación de los signos de toxicidad durante los primeros días de iniciar el período de suspensión. A partir de la segunda semana, especialmente en niños, se ha descrito la aparición de una erupción maculopapular en tronco y extremidades (70 %) que a veces se asocia a úlceras orales (64 %) y manifestaciones clínicas sistémicas (fiebre, mialgias, prurito, etc.), que suele desaparecer en pocos días sin necesidad de cesar el tratamiento.

Aunque con carácter excepcional, se han descrito úlceras esofágicas, insuficiencia hepática con acidosis láctica, miocardiopatías y pancreatitis (1 %). Alteraciones de las transaminasas y trombopenias son las alteraciones analíticas más frecuentes, aunque su incidencia es escasa. También, de forma más inespecífica, se han descrito cefalea, náuseas, vómitos y malestar abdominal.

Produce escasas *interacciones* medicamentosas. Fármacos como el foscarnet, aminoglucósidos y anfotericina pueden disminuir la eliminación de la ddC, por lo que debería ajustarse su dosis.

3.4. *Indicaciones terapéuticas*

Su sinergismo con otros fármacos antirretrovirales la hacen aconsejable en la terapia combinada frente al VIH. Se administra por vía oral a la dosis de 0,75 mg cada 8 horas, con el estómago vacío (dosis máxima diaria: 2,25 mg). En caso de disfunción renal es aconsejable ajustar las dosis. Los niños toleran hasta 0,04 mg/kg/6 horas.

4. Estavudina (d4T)

La estavudina (d4T o 2´,3´-dideshidro-3´-desoxitimidina) es un desoxinucleósido sintético análogo de la timidina. Posee una estructura similar a la AZT.

4.1. *Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias*

Tiene un espectro muy similar a la AZT y es activa frente a cepas del VIH-1 resistentes a la AZT y a otros antirretrovirales. También tiene que ser fosforilada intracelularmente a su forma activa, d4T-TP, y actúa como los didesoxinucleósidos descritos anteriormente. La AZT inhibe, en parte, la fosforilación de la d4T, lo que provoca cierto efecto antagónico que depende de la concentración de ambos fármacos.

También se han descrito *resistencias* a la d4T basadas en las mutaciones en las posiciones 50 y 75 del gen de la TI. Se han descrito resistencias cruzadas con ddI y ddC (tabla 71-5).

4.2. *Características farmacocinéticas*

Se absorbe rápidamente por vía oral y presenta una alta biodisponibilidad (tabla 71-2). Atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal la mitad de la concentración que la AZT. En LCR se encuentra el 10-40 % de la concentración plasmática. Se elimina como fármaco activo por el riñón (filtrado glomerular y secreción tubular) en el 40-45 %. El resto se metaboliza por otras vías (convertida en moléculas que pueden ser usadas en la síntesis de las pirimidinas).

4.3. *Reacciones adversas e interacciones*

El efecto adverso más importante es la neuropatía periférica (15-25 %), similar a las de ddI y ddC, y como ellas más frecuente con altas dosis y en estados avanzados de la enfermedad por VIH. Rara vez se han descrito pancreatitis. Otros efectos son cefalea, insomnio, ansiedad, erupciones, diarrea, náuseas, etc. Puede aparecer macrocitosis (60 %), menos intensa que con AZT y generalmente sin anemia. También puede aparecer neutropenia y elevación de transaminasas (10 %). Se debe intentar

evitar la asociación con fármacos que potencien la neurotoxicidad y, en lo posible, con fármacos nefrotóxicos.

4.4. Indicaciones terapéuticas

Su actividad sinérgica con otros antirretrovirales la hacen útil en la terapia combinada frente al VIH; sólo la AZT tiene cierto efecto antagónico que desaconseja la combinación de ambas. Se emplea por vía oral a dosis de 30 o 40 mg/12 horas (según que el peso sea inferior o superior a 60 kg). No se ha establecido todavía la dosis adecuada en niños (0,125-4 mg/kg/día). Conviene disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal ajustándola según el aclaramiento de creatinina.

5. Lamivudina (3TC)

La lamivudina (3TC o 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es un enantiómero (-) sintético análogo de la didesoxicitidina.

5.1. Actividad antiviral, mecanismo de acción y resistencias

Es activa frente al VIH-1 y al VIH-2, pero además posee un potente efecto inhibidor sobre el virus de la hepatitis B (VHB). También en este caso se metaboliza intracelularmente a 3TC-TP, su forma activa, con capacidad de inhibir competitivamente la TI viral y actuar como finalizador de cadena del ADN proviral.

Resistencias. Su empleo en monoterapia ya se desaconsejó desde el principio por la rápida aparición de resistencias de alto nivel. Las mutaciones en las posiciones 184 y 65 son las más conocidas (tabla 71-5). La primera confiere resistencia cruzada a ddI y ddC, pero, en contrapartida, podría ser la causante de la recuperación de la sensibilidad a la AZT.

5.2. Características farmacocinéticas

Tiene buena absorción oral (biodisponibilidad del 86 %) que se altera mínimamente con la existencia de alimentos, por lo que puede administrarse con o sin ellos (tabla 71-2). Atraviesa mal la barrera hematoencefálica, consiguiendo concentraciones bajas en LCR. Tiene un escaso grado de metabolismo hepático (5-10 %) y se elimina por excreción renal de forma inalterada.

5.3. Reacciones adversas e interacciones

No se asocia a toxicidad en ningún órgano principal. Se han descrito neuropatías periféricas, pancreatitis, anemia, neutropenia y trombopenia, pero con frecuencia mucho menores a la de otros análogos nucleósidos. Puede alterar las transaminasas, la amilasa y la lipasa. También se han descrito cefaleas, náuseas, diarrea, malestar abdominal, erupciones, etc. Aunque la trimetoprima puede elevar sus niveles plasmáticos, no suele precisar ajuste de dosis. Se recomienda precaución con los fármacos que interfieran en su eliminación renal.

5.4. Indicaciones terapéuticas

Tiene un claro sinergismo con AZT, d4T, inhibidores no nucleósidos de la TI e inhibidores de las proteasas, por lo que se considera un fármaco muy útil en la terapia combinada del VIH. Se administra por vía oral a dosis de 150 mg/12 horas en adultos. En niños deben administrarse 4 mg/kg/12 horas en solución oral. La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal.

Es útil en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB, en la que se ha recomendado 100-300 mg/día, al menos durante 12 semanas. Su empleo con interferón o sin él está en fase de ensayos clínicos.

6. Nevirapina

Es una dipiridodiazepinona con una acción específica frente al virus VIH-1 (CI_{50}:10-100 nM) y con un alto índice terapéutico. No es activa frente al VIH-2, otros retrovirus, ni frente a las ADN-polimerasas de las células eucariotas.

Su mecanismo de acción es diferente al de los análogos nucleósidos inhibidores de la TI. Se une directamente a la TI, específicamente con las tirosinas próximas al punto catalítico, inactivando este punto de la enzima, con lo que evita la síntesis del ADN proviral.

En monoterapia presenta rápidamente *resistencias* (tabla 71-5). La existencia de mutaciones en el gen de la TI en las posiciones 103, 106, 108, 181, 188 y 190, especialmente si se presentan varias, son capaces de disminuir de forma significativa la actividad del fármaco. Dado el diferente mecanismo de acción respecto al de los análogos nucleósidos inhibidores de la TI, la existencia de resistencia a éstos no indica resistencia a la nevirapina. La mutación 181 puede suprimir los efectos de las mutaciones que confieren resistencia a la AZT. Se han descrito resistencias cruzadas con otros inhibidores no nucleósidos.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 90 %) sin estar muy influida por la existencia de alimentos o antiácidos (tabla 71-2). Se fija a las proteínas plasmáticas en el 60 % y es bastante lipófila (V_d: 1,2 l/kg). Cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En LCR alcanza concentraciones hasta de 45 % de las plasmáticas. Su metabolismo es esencialmente hepático por la vía del citocromo P-450 (CYP3A y otros) del que es inductor. En forma glucuronizada o hidroxilada se elimina fundamentalmente por orina (80 %) y en menor grado por las heces (10 %).

Entre sus reacciones adversas se han descrito fiebre, náuseas, cefalea y alteraciones de pruebas hepáticas (a veces, francas hepatitis), pero su principal efecto adverso

son las erupciones cutáneas, leves o moderadas en su mayor parte (lesiones maculopapulares eritematosas en tronco, cara y extremidades) y suelen aparecer en las primeras 2-4 semanas. Son relativamente frecuentes (25-40 %) y en algún caso revisten gravedad, habiéndose descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Sus *interacciones* se derivan de su acción inductora sobre el CYP3A. Se recomienda precaución con el empleo simultáneo de fármacos, como la rifampicina, la rifabutina y los anticonceptivos orales (riesgo de embarazo). La cimetidina y los macrólidos (inhibidores de la CYP3A9) pueden incrementar los niveles plasmáticos de nevirapina.

Dada la frecuencia de las resistencias en monoterapia, este fármaco siempre se empleará en terapia combinada junto a análogos nucleósidos con los que ha demostrado una acción sinérgica o aditiva. Las dosis normalmente empleadas suelen ser de 200 mg/día en una toma durante las dos primeras semanas y pasar después a 200 mg/12 horas o 400 mg/24 horas (tabla 71-6).

7. Otros inhibidores de la TI no nucleósidos

Forman un grupo bastante heterogéneo en cuanto a su estructura, pero poseen unas características que los diferencian de los inhibidores de la TI análogos a los nucleósidos. Ejercen una supresión altamente selectiva frente a la replicación del VIH-1, no siendo activos frente al VIH-2 u otros retrovirus. No requieren metabolización intracelular a formas activas y actúan directamente sobre la TI de forma no competitiva. Son independientes del sistema enzimático de fosforilación celular y su actividad inhibitoria de la TI no puede ser sobrepasada por competición del conjunto de desoxinucleótidos. También es característica de ellos la rapidez con que desarrollan resistencias.

Los primeros compuestos de este grupo fueron los HEPT y TIBO, luego les seguirían los derivados de la piridinona, de la piperazina (delavirdina y otros), TSAO, lovirida y la nevirapina descrita en el apartado anterior, por ser el único derivado de este grupo actualmente comercializado; otros dos fármacos se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos: loverida y delavirdina.

La **loverida** (α-APA) es un compuesto racémico que contiene igual proporción de dos enantiómeros. Su CI_{50} sobre el VIH-1 es de 4-40 nM y tiene un alto índice terapéutico *in vitro*. Se metaboliza en el hígado (citocromo P-450) y se elimina por heces (85 %). Tiene escasa toxicidad, habiéndose descrito principalmente alteración de las transaminasas. Interacciona con fármacos inhibidores del citocromo P-450 (ketoconazol, itraconazol, etc.). Las dosis empleadas en los ensayos clínicos son de 100 mg/8 horas. Se encuentra sometida a ensayos clínicos en combinación con análogos nucleósidos.

La **delavirdina** (BHAP U-90152) está en fase III de ensayos clínicos, asociada a análogos nucleósidos con los que actúa sinérgicamente. Las reacciones cutáneas (incluso algún caso de síndrome de Stevens-Johnson) parece que son su principal toxicidad.

En la actualidad, ya existen nuevas generaciones de fármacos inhibidores de la TI no nucleósidos en fases muy iniciales de ensayos clínicos (trovirdina, quinoxalinas, 5-cloro-3-fenilsulfonil-indol-2-carboxamida, DMP-266, MKC-442, etc.) con la ventaja de que al parecer no presentan resistencias cruzadas con los de primera generación.

B. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

La proteasa del VIH desempeña un papel importante en su ciclo replicativo. A partir del ARN viral se forman las poliproteínas o precursores proteicos *gag* y *gag-pol,* derivados de la traducción de dichos genes. Corresponde a la proteasa del VIH el procesamiento de estas poliproteínas para dar lugar a la aparición de las proteínas estructurales y de las enzimas virales, en la última fase del ensamblaje viral (fig. 71-4). La inhibición de la proteasa lleva consigo la formación de partículas virales desorganizadas estructural y funcionalmente y, por tanto, sin capacidad infectante.

Esta proteasa es un homodímero simétrico, formado por dos cadenas idénticas de 99 aminoácidos que se combinan formando un solo sitio activo. Es una proteasa aspártica que difiere estructuralmente de las proteasas aspárticas humanas (renina, catepsinas D y E, etc.). Se conoce bien su estructura terciaria y constituye una diana ideal para diseñar sustancias capaces de inhibirla (fig. 71-5B). De hecho, se han diseñado más de 300, pero sólo las más específicas, aquellas que inhibían bien la proteasa del VIH sin inhibir las humanas, pasaron a la fase de ensayos clínicos.

Los inhibidores de la proteasa son activos frente al VIH-1 y al VIH-2, incluyendo cepas resistentes a los análogos nucleósidos. Son activos a concentraciones nanomolares, por lo que disponen de un amplio índice terapéutico. No necesitan procesamiento intracelular y son activos frente a células infectadas aguda o crónicamente, incluyendo los macrófagos. Su biodisponibilidad oral es escasa, se unen en proporción elevada a proteínas plasmáticas, lo que dificulta que alcancen altos niveles intracelulares, y su metabolismo hepático a través del sistema del citocromo P-450 (CYP3A4) favorece la existencia de gran número de interacciones medicamentosas.

A continuación se exponen los fármacos ya disponibles para su empleo en la terapéutica de la infección por VIH o los que se hallen en fases muy avanzadas para su pronta comercialización.

1. Saquinavir

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Diseñado como estructura peptídica similar a los puntos de rotura de las poliproteínas (fig. 71-5), encaja en los puntos activos de las proteasas VIH-1 y VIH-2 y actúa, *in vitro*, como un inhibidor reversible y selectivo con una afinidad por las proteasas humanas cerca de 50.000 veces más baja.

Las *resistencias* en los inhibidores de la proteasa se relacionan con la aparición de mutaciones en el gen *pol* que conducen a la sustitución de dos aminoácidos (uno en cada uno de los dos monómeros de la enzima). *In vivo* se han descrito mutaciones en los codones 48 y 90. Una mutación única disminuye la sensibilidad 10 veces aproximadamente; las dobles mutaciones, menos frecuentes, la disminuyen cerca de 100 veces (tabla 71-5).

En monoterapia, las resistencias se han observado en el 50 % de pacientes al año de tratamiento. La asociación con otros antirretrovirales reduce la frecuencia de las mutaciones. No se han observado resistencias cruzadas con ritonavir e indinavir, pero sí con nelfinavir.

1.2. Características farmacocinéticas

Posee una escasa biodisponibilidad oral (4 %) que mejora por la existencia de alimentos, especialmente con alto contenido en grasas (tabla 71-2). Presenta un alto grado de unión a proteínas (98 %) y se difunde extensamente en los tejidos. Las concentraciones que alcanza en LCR son muy bajas y no se dispone de datos precisos sobre el paso de la barrera placentaria. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través del sistema del citocromo P-450 mediante la isoenzima CYP3A4. Sufre un amplio metabolismo de primer paso, dando lugar a compuestos inactivos mono y bihidroxilados que se eliminan fundamentalmente por heces (88 %) y mínimamente por la orina.

1.3. Efectos adversos e interacciones

Es un fármaco muy bien tolerado. Los efectos adversos que se han asociado a su uso suelen ser banales y probablemente secundarios a los fármacos con los que se asocia o a la propia enfermedad. Se han descrito erupción cutánea, cefalea, neuropatía periférica (< 4 %), diarrea, malestar abdominal, úlceras orales, náuseas, astenia, fiebre, anemia hemolítica, alteración de pruebas hepáticas, etc.

La rifampicina disminuye la concentración plasmática del saquinavir en el 80 %, por lo que se desaconseja su administración simultánea. Otros fármacos que inducen la CYP3A4 también reducen sus concentraciones, como rifabutina (40 %), fenobarbital, fenitoína, dexametasona, carbamazepina, etc.

Los fármacos que inhiben la CYP3A4 (ketoconazol, fluconazol, terfenadina, astemizol, cisaprida, bloqueantes de los canales de calcio, clindamicina, dapsona, quinina, triazolam, midazolam, etc.) por el contrario pueden aumentar sus niveles, por lo que se recomienda un control más estrecho para detectar posibles toxicidades.

La ranitidina y el zumo de pomelo aumentan los niveles de saquinavir sin que sean precisos ajustes de dosis. El ritonavir incrementa su concentración si se administra simultáneamente.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Tiene actividad sinérgica en las combinaciones dobles o triples con otros fármacos antirretrovirales (inhibidores de la TI y de la proteasa). Estas combinaciones han mostrado efectos beneficiosos sobre la carga viral, cifra de CD4 y otros parámetros inmunológicos, motivo que condujo a su aprobación en el tratamiento de la infección por VIH. Todavía no se puede conocer la duración de estos efectos y el beneficio clínico a largo plazo. Se recomiendan dosis de 600 mg/8 horas por vía oral y administrada con alimentos. Actualmente se están desarrollando nuevas formulaciones que mejoren su biodisponibilidad. Por el momento, no hay datos sobre su empleo en pediatría.

2. Ritonavir

Se trata de otro de los inhibidores de la proteasa ya comercializados, diseñado también como peptidomimético (fig. 71-5) y competitivo que se fija al lugar activo de la proteasa del VIH. Es cerca de 500 veces más selectivo para la proteasa del VIH que para las proteasas aspárticas humanas y tiene también un alto índice terapéutico.

Posee mejor biodisponibilidad oral (60-70 %) (tabla 71-2) y se une en proporción elevada a proteínas (98 %). Se distribuye bien al tejido linfoide, pero atraviesa mal la barrera hematoencefálica. En su metabolismo interviene el citocromo P-450 (CYP3A y también CYP2D6), se elimina en las heces (86 %), en parte de forma inalterada (34 %) y sólo el 11 % por orina.

Con frecuencia provoca efectos adversos, especialmente al principio del tratamiento (el escalonamiento de las dosis puede reducirlos en esta etapa). Se han descrito molestias gastrointestinales, cefalea, alteraciones del gusto y parestesias periorales. También se han observado elevaciones de las transaminasas y de los triglicéridos. En pacientes hemofílicos se han descrito episodios hemorrágicos espontáneos.

El ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A y del CYP2D6, por lo que reduce el metabolismo de los fármacos afectados por estas enzimas, mientras que el metabolismo del ritonavir aumentará con fármacos que induzcan el CYP3A. Por la existencia de estas interacciones se ha contraindicado su asociación con una larga lista de fármacos (alprazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, clorazepato, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, dihidroergotamina, encainida, estazolam, ergotamina, flecainida, flurazepam, midazolam, meperidina, piroxicam, propafenona, quinidina, rifabutina, terfenadina, triazolam y zolpidem). Otros fármacos, como dexametasona, ketaconazol, itraconazol, metadona, claritromicina, etc., pueden presentar también interacciones importantes. Asimismo, inhibe intensamente el metabolismo de otros inhibidores de la proteasa.

Se administra por vía oral a dosis de 600 mg/12 horas. La adición de ritonavir a pautas previas de tratamiento, en pacientes con infección avanzada, redujo la mortalidad. En pacientes en fase menos avanzada, administrado en combinación con análogos nucleósidos, reduce significativamente la carga viral mejorando el recuento de linfocitos CD4. En monoterapia desarrolla resistencias en el 90 % de los casos antes del año. El patrón de resistencia no es uniforme, generalmente requiere una mutación en el codón 82, además de las que afectan los codones 54, 36, 71, 20, 84 y 46 (tabla 71-5). No suele aparecer resistencia cruzada con el saquinavir, pero sí con el indinavir y el nelfinavir.

3. Indinavir

Potente inhibidor de la proteasa, en terapia combinada logra descensos mantenidos del ARN viral plasmático por encima de los 2 logs.

Muestra mayor selectividad por la proteasa del VIH-1 que por la del VIH-2. Actúa también uniéndose reversiblemente al lugar activo de la enzima e inhibiéndola competitivamente. Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad superior al 30 %) y los alimentos disminuyen su absorción. Tiene menor unión a proteínas plasmáticas

(60 %), metabolismo hepático (CYP3A4) y una eliminación renal de menos del 20 %.

Se tolera bien. Entre los efectos indeseables destaca la aparición de nefrolitiasis, por lo que se recomienda una adecuada hidratación, hiperbilirrubinemia que no suele requerir intervención y algún caso de sangrado espontáneo en hemofílicos. Se han descrito interacciones farmacológicas con rifampicina, rifabutina, ketoconazol y cisaprida. En general, los fármacos que inducen la CYP3A4 (fenobarbital, fenitoína, dexametasona, carbamazepina, etc.) pueden reducir su nivel plasmático. El ritonavir aumenta sus niveles.

Se recomienda su administración a la dosis de 800 mg/8 horas con el estómago vacío. El indinavir disminuye el pH gástrico, lo que puede alterar la absorción de la ddI, por lo que se recomienda separar ambos fármacos 1 hora.

Las resistencias aparecen a las pocas semanas en monoterapia y con dosis subóptimas. La terapia combinada dificulta su aparición. Se requiere la presencia de varias mutaciones, además de la del codón 82, para alcanzar un grado de resistencia valorable (tabla 71-5). Tiene resistencias cruzadas con el ritonavir.

4. Nelfinavir

Es un inhibidor de la proteasa recientemente introducido. Todavía no está comercializado en España. Comparte el mecanismo de acción de los anteriores, pero aún se dispone de pocos datos sobre sus características farmacocinéticas.

Entre sus efectos indeseables se han descrito diarrea (30 %), astenia, cefaleas y dificultad para concentrarse. Las dosis iniciales propuestas fueron de 750 mg/día. Se han descrito resistencias *in vitro.*

5. Otros fármacos antirretrovirales

El desarrollo de los conocimientos sobre el ciclo viral del VIH ha permitido ir identificando nuevos puntos susceptibles de ser bloqueados y, por lo tanto, diseñar nuevos agentes que lleven a cabo estas acciones. Continuamente se comunica la aparición de nuevos fármacos capaces de inhibir, al menos *in vitro*, la replicación del virus. Es indudable que en el futuro la acción, probablemente combinada, de estos nuevos fármacos constituya la base terapéutica de la infección, pero todavía se dispone de pocos datos sobre muchos de ellos que actualmente sólo se encuentran en fases muy precoces de investigación clínica. De una forma muy escueta se mencionan algunos de los más prometedores.

5.1. Inhibidores de la integrasa viral

La doble cadena de ADN viral, formado en el citoplasma celular por la acción de la TI viral, se transporta al núcleo donde se integra en el genoma de la célula con la ayuda de la integrasa viral, que es la única proteína necesaria para esta integración (fig. 71-4).

En la actualidad, ya existen agentes inhibidores de esta proteína que comienzan a ensayarse, como los derivados de la equisetina, derivados del ácido dicafeoilquínico, oligonucleótidos antisentido (AR177, GEM91, GPS0193), etc.

5.2. Inhibidores de la entrada en el interior de la célula

El desarrollo de fórmulas CD4 solubles, o moléculas quiméricas CD4-inmunoglobulinas, que podría permitir el bloqueo de las partículas virales o dañar los productos derivados del gen *env* del VIH, no ha mostrado beneficio clínico. En la actualidad se investigan compuestos como el IgG2-CD4, el péptido T-20 (pentafusido) o el dextrín-2-sulfato con resultados alentadores.

5.3. Inhibidores de la ribonucleótido-reductasa

Su inhibición puede alterar la composición de los desoxinucleótidos que influyen en la síntesis del ADN proviral. En este sentido, ya se han realizado ensayos con la hidroxiurea que ha mostrado eficacia asociada a la ddI. En la misma línea, han comenzado a estudiarse otros agentes como el didox y el trimidox.

5.4. Agentes con acción de base inmunológica

En este apartado cabe mencionar los ensayos efectuados con algunas citocinas (IL-2, IL-10, IL-12, etc.) e interferones. Otro tipo de fármacos también ensayados son las inmunotoxinas, híbridos de algún agente citotóxico (bacteriano o vegetal) con proteínas capaces de identificar algún blanco. Así, si esta proteína es el receptor CD4, podría lograrse su unión, y posterior destrucción, a aquellas células infectadas por VIH que expresaran antígenos de envoltura del virus en su superficie (p. ej., rCD4-exotoxina *Pseudomonas aeruginosa*).

También aquí se podrían mencionar a los agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), citocina que favorece la replicación viral, además de estar implicada en otros procesos de la infección (demencia, caquexia, etc.). Están siendo ensayados en la infección por VIH algunos fármacos con capacidad de inhibirla (pentoxifilina, talidomida, rolipram, etc.).

C. INFECCIÓN POR VIH: CRITERIOS DE SU TRATAMIENTO

Tras la publicación en 1987 de los primeros ensayos clínicos con AZT, que mostraban cierta eficacia clínica en los pacientes ya diagnosticados de sida, se recomendó la *monoterapia* con este fármaco en las fases avanzadas de la enfermedad. A partir de entonces se sucedieron los ensayos clínicos para dilucidar temas como el momento de inicio del tratamiento, la mejor dosificación o su eficacia en términos de supervivencia.

En 1993, todavía se recomendaba la monoterapia con AZT aconsejando su inicio con cifras de CD4 < 500/ml y a dosis que oscilaban entre 500 y 1.500 mg/día, según los estudios. Las opiniones más generalizadas estimaban que su beneficio parecía que se limitaba a 6-12 meses para los pacientes en fase avanzada, 1-2 años para aquellos entre 200-400 CD4/ml y 2-3 años en estadios más precoces; aunque algún estudio a largo plazo, como el Concorde, cuestionaba su beneficio en términos de supervivencia neta.

A partir del año 1990 comienzan a aparecer los resultados de ensayos clínicos con otros análogos nucleósidos (inicialmente, ddI y ddC). Cuando se aprueba su empleo clínico (1991-1992) lo hacen también en monoterapia como sustitutos del AZT. Posteriormente, diversos ensayos intentan dilucidar el mejor momento para el cambio de tratamiento o las ventajas de una posible monoterapia secuencial. En 1994 se aprueba la estavudina, también como monoterapia de sustitución a tratamientos previos. Y todavía en 1995 se continuaba recomen-

dando la monoterapia iniciada con AZT o, ya en los últimos tiempos, con ddI.

A partir del año 1995 comienzan a surgir las primeras pruebas de una hipótesis que estaba fortaleciéndose en los últimos años; se suponía que la *terapia combinada* desde el inicio del tratamiento tendría que ser más efectiva que la monoterapia. En efecto, los resultados de los estudios ACTG-175 y Delta confirmaron que una terapia combinada AZT + ddI o AZT + ddC a partir de los 500/ml de CD4 era más efectiva que la monoterapia (aun cuando estos mismos estudios admitían la monoterapia con ddI desde el inicio).

A partir de entonces se suceden los ensayos con combinaciones de fármacos entre los que comienzan a aparecer los inhibidores de la proteasa. Al mismo tiempo aparecen nuevos factores que hacen cambiar el enfoque terapéutico de la infección por VIH: en primer lugar, el mejor conocimiento de la cinética replicativa del virus a través de todos los estadios de la infección (desaparece el concepto de fase de latencia replicativa; el virus se replica desde el primer momento); en segundo lugar, el desarrollo de técnicas que permiten conocer la carga viral del paciente, con lo que va a ser posible medir la eficacia de los tratamientos sin necesidad de esperar al deterioro clínico o inmunológico (la carga viral se muestra como el mejor marcador de la evolución de la enfermedad); en tercer lugar, la disponibilidad de nuevos fármacos efectivos en el tratamiento de la infección (lamivudina, estavudina e inhibidores de la proteasa); y por último la demostración de la superioridad de la terapia combinada frente a la monoterapia propuesta hasta entonces.

Basándose en estos datos, a mediados de 1996 las recomendaciones de los expertos cambian drásticamente. Se recomienda el *inicio del tratamiento* atendiendo a la existencia de síntomas o no, a los CD4 (< 500) y, sobre todo, respecto a la carga viral (por encima de 30.000 copias de ARN viral/ml). La monoterapia pasa a considerarse un tratamiento subóptimo y se recomienda iniciar el tratamiento o cambiar, si ya se había iniciado, a un *tratamiento combinado.*

En pacientes sin tratamiento previo y con cargas virales bajas, la recomendación es asociar dos análogos nucleósidos: AZT + ddC, AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + ddI o d4T + 3TC y, en caso de pacientes pretratados con intolerancia o falta de eficacia a los tratamientos previos, o bien siempre que se detecten cargas virales altas, se recomienda pasar a dos análogos nucleósidos (diferentes a los ya usados en el caso de los pretratados) añadiendo un inhibidor de la proteasa. A partir de ahí, la monitorización de la carga viral y, en menor medida, de los CD4 irá indicando la efectividad del tratamiento y la necesidad de su cambio.

La elección de las combinaciones se basará en la acción sinérgica de los fármacos, en la ausencia de resistencias cruzadas y en la suma de toxicidades, sobre todo. Los cambios, según la carga viral, observarán las mismas reglas intentando alcanzar una carga viral indetectable o, al menos, inferior a 5.000-10.000 copias/ml, procurando introducir siempre, por lo menos, dos nuevos fármacos sin resistencias cruzadas con los anteriores.

Éste es el punto en que nos encontramos actualmente, pero quedan muchas incógnitas por despejar: el mejor momento para iniciar el tratamiento, los niveles de carga viral mínimos tolerables, la potencia de todas las posibles combinaciones, su eficacia sobre la carga viral en los ganglios linfáticos y órganos de difícil acceso, supervivencia efectiva en los tratamientos precoces, aparición de multirresistencias, etc.

Además, ya se ha mencionado que continuamente aparecen nuevos agentes con potencial actividad sobre el VIH y, lo que es más importante, con mecanismos de acción diferentes. La terapia combinada no ha hecho más que comenzar y la posibilidad de actuar sobre varios blancos en el ciclo viral es el futuro más próximo. Con toda seguridad, las recomendaciones actuales pueden quedarse obsoletas en un período de tiempo más bien corto.

En cuanto a las posibilidades que ofrece la terapia génica, ver el capítulo 76, II, 2.4.

BIBLIOGRAFÍA

Alrabiah FA, Sacks SL. New antiherpesvirus agents: Their targets and therapeutic potential. *Drugs* 1996; 52: 17-32.

Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 194-209.

Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international pannel. *JAMA* 1996; 276: 146-154.

Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with Cytomegalovirus retinitis. *Drugs* 1991; 41: 104-129.

Clerici M, Clivio A, Shearer GM. Resistance to HIV infection: the genes are only part of the solution. *Trends Microbiol* 1997; 5: 2-4.

Clotet B, Sirera G, Ruiz L, et al. Tratamiento de la infección por VIH. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J, eds. *Guía práctica del sida,* 4.ª ed. Barcelona: Masson, 1996.

Cohn SE, Nawaz T, Gupta MR. Antiviral agents. En: Reese RE, Betts RF, eds. *A practical approach to infectious diseases,* 4.ª ed. Boston: Little, Brown and Co, 1996.

Crespo J, Pons-Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica. En: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo*. Pamplona: EUNSA, 1996.

De Clerq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 200-239.

Devineni D, Gallo JM. Zalcitabine: Clinical pharmacokinetics and efficacy. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 351-360.

Douglas RG. Drug therapy: Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990; 332: 443-451.

Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* 1990; 39: 597-638.

Gatell JM, Mensa J, Zamora L, eds. *Zidovudina (AZT). Balance a los 10 años.* Barcelona: Editorial Antares (serie antimicrobianos), 1994.

Gatell JM, Mensa J, Zamora L, eds. *Zalcitabina (ddC). Monoterapia alternativa y elemento de combinación.* Barcelona: Editorial Antares (serie antimicrobianos), 1995.

Gatell JM, Mensa J, Zamora L, eds. *Didanosina (ddI) y estavudina (d4T). Presente y futuro.* Barcelona: Editorial Antares (serie antimicrobianos), 1996.

Guan R, Ng HS, Yap Y, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection using a mutant recombinant human β-interferon. *Drugs* 1991; 3: 82-91.

Harb GE, Jacobson MA. Human immunodeficiency virus (HIV) infection. Does it increase susceptibility to adverse drug reactions? *Drug Safety* 1993; 9: 1-8.

Hoetelmans RMW, Burger DM, Meenhorst, Beijnen H. Pharmacokinetic individualisation of zidovudine therapy. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 314-327.

Hoofnagle JH, Di Bisciglie AM. Drug therapy: The treatment of chronic viral hepatitis *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356.

Larder BA. Viral resistance and the selection of antiretroviral combinations. *J Acq Immun Def Synd Hum Retrov* 1995; 10: S28-S33.

Lea AP, Faulds D. Stavudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection. *Drugs* 1996; 51: 846-864.

Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996; 52: 541-546.

Luber AD, Flaherty JF. Famciclovir for treatment of herpesvirus infections. *Annu Pharmacother* 1996; 30: 978-985.

Markham A, Faulds D. Ganciclovir: An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs* 1994; 48: 455-484.

Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis* 1988; 10(supl 3): 490-494.

Medical Letter. Drugs for non-HIV viral infections. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36: 27-32.

Moyle G. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drugs combinations and sequences. *Drugs* 1996; 52: 168-185.

Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996; 51: 701-712.

Noble S, Faulds D. Saquinavir: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996; 52: 93-112.

Perry CM, Faulds D. Valaciclovir: A review of its antiviral activity, pharmocokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. *Drugs* 1996; 52: 754-772.

Perry CM, Wafstaff AJ. Famciclovir: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50: 396-415.

Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drugs interactions in patients with infected human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 685-693.

Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 385-401.

Varios autores. Tratamiento antirretroviral. *Enf Infec Microbiol Clin* 1996; 14: 1-52.

Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs* 1994; 48: 199-226.

Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 153-205.

Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, et al. Clinical pharmacology of 2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med* 1989; 321: 726-738.

72

Antisépticos generales y locales

J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Definición y objetivos

Se denominan *antisépticos locales* a los productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos con el fin de destruir los microorganismos o de inhibir su reproducción. La aplicación más frecuente es sobre la piel, las mucosas y las heridas. Los *desinfectantes* son sustancias que se emplean sobre objetos inanimados para destruir los microorganismos e impedir la infección. Aunque el objetivo es el mismo, las condiciones de empleo de unos y otros varían extraordinariamente, ya que se pueden utilizar como desinfectantes sustancias a concentraciones que, como antisépticos, podrían lesionar los tejidos. La *esterilización* implica la destrucción completa y total de todo microorganismo, sean bacterias, esporas, parásitos, virus u hongos.

El valor de la antisepsia, la desinfección y la esterilización para evitar la instauración o la propagación de infecciones está más que demostrado. El creciente uso de técnicas invasivas como método de diagnóstico, la existencia de intervenciones quirúrgicas particularmente críticas, la cada vez mayor y más larga presencia de enfermos con un estado de inmunidad muy comprometido por la administración de fármacos o por su propia enfermedad, las largas estancias en hospitales donde existen las circunstancias óptimas para vehicular un germen de un paciente a otro, etc., son circunstancias de la vida ordinaria en las que el seguimiento de correctos protocolos de desinfección y esterilización marcan la diferencia entre un índice bajo y un índice alto de infección.

De entrada, la piel y sus anejos constituyen un foco permanente de infección, dada la cantidad y la variedad de gérmenes que en ellos se alojan y la facilidad con que pueden penetrar en el organismo a favor de incisiones, rozaduras o pinchazos. Pero, en este sentido, es preciso distinguir las diversas áreas, porque no es igual el riesgo de la piel perineal o axilar que la de la espalda. En cualquier caso, las medidas higiénicas y profilácticas de carácter tópico constituyen en la actualidad un arma insustituible para prevenir infecciones en un gran número de situaciones clínicas.

En contraposición, no siempre la antisepsia tópica es útil ni la mejor técnica. Hay algunas infecciones locales, bacterianas o fúngicas, que responden mal al agente aplicado tópicamente y requieren un compuesto que actúe desde el interior del organismo; hay medidas que tienen un valor más ritual que real, como el frotamiento rápido con alcohol en el sitio de penetración de una aguja hipodérmica; igualmente, la infección de una herida suele responder mejor a un tratamiento sistémico que a otro tópico.

2. Características y clasificación

Dentro del concepto recién expresado cabría incluir agentes que específica y exclusivamente actúan sobre un tipo de microorganismos, por ejemplo, fungicidas y virucidas. Sin embargo, quedan fuera del presente capítulo y son tratados en los correspondientes a cada agente infeccioso.

Es evidente que un buen antiséptico y desinfectante debe ser germicida, poseer un amplio espectro, difundir con facilidad a través de detritos y pus, actuar de manera rápida y mantenida, no lesionar los tejidos ni alterar los objetos. Probablemente, éstos son demasiados objetivos para ser alcanzados por un único producto. No todos los antisépticos y desinfectantes eliminan todos los gérmenes, si bien los de una misma familia suelen mostrar una actividad parecida. Aunque con numerosas excepciones, el orden de resistencia, de menor a mayor, es: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, micobacterias, hongos, virus y esporas. En la tabla 72-1 se expone una clasificación que atiende a la estructura química.

II. ALCOHOLES

Se emplean el **alcohol etílico** y el **alcohol isopropílico,** siendo el 70 % la concentración óptima para alterar y precipitar las proteínas y para reducir la tensión superficial de las bacterias.

Son bactericidas frente a todo tipo de bacterias, aunque hay especies que pueden sobrevivir. Sobre la piel, el alcohol al 70 % mata en 2 min el 90 % de las bacterias cutáneas siempre y cuando la piel esté húmeda. Su activi-

Tabla 72-1. Clasificación de antisépticos y desinfectantes

Alcoholes
Alcohol etílico
Alcohol isopropílico
Aldehídos
Formaldehído
Glutaraldehído
Oxidantes
Óxido de etileno
Peróxido de hidrógeno
Permanganato potásico
Biguanidas
Clorhexidina
Compuestos clorados
Cloro y cloróforos
Cloraminas
Hipoclorito sódico
Oxicloroseno
Compuestos yodados
Tintura de yodo
Yodóforos: povidona yodada
Fenoles
Fenol
Hexilresorcinol
Parabenos
Hexaclorofeno
Triclosán
Tensioactivos catiónicos
Benzalconio
Metilbencetonio
Compuestos de mercurio
Mercurocromo
Timerosal
Compuestos de plata
Nitrato de plata
Sulfadiazina argéntica

dad germicida aumenta cuando previamente se limpia la piel con agua y detergente, y se frota con suavidad; también aumenta en combinación con otros antisépticos.

El alcohol tiene asimismo propiedades virucidas, aunque más inconstantes; es, en cambio, pobre fungicida y no ataca las esporas secas. No sirve, pues, para esterilizar instrumentos.

No se deben aplicar en heridas porque producen una fuerte irritación, alteran los tejidos y, al precipitar proteínas, forman coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

Se utilizan con fines profilácticos antes de aplicar una inyección o de realizar una maniobra quirúrgica pequeña, pero en general el escaso tiempo de aplicación apenas si consigue una escasa reducción de la flora bacteriana. Los alcoholes se emplean también como agentes que, mediante frotamiento, limpian, lubrican y estimulan (rubefacientes) la piel de personas encamadas, con lo que evitan o retrasan la formación de úlcera de decúbito. Su aplicación inmediata a la piel tras una pequeña quemadura evita o reduce la formación de ampolla.

III. ALDEHÍDOS

Se utilizan el **formaldehído** y el **glutaraldehído** principalmente como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos y endoscópicos, aparatos que contengan goma o plástico, hemodializadores, etc.

Ambos poseen un amplio espectro antiinfeccioso, que incluye virus y esporas, si bien el glutaraldehído es más activo que el formaldehído, pero su acción es lenta y requiere concentraciones altas, que son irritantes para los tejidos corporales. El grupo aldehído se combina con grupos amino para formar azometinas y otros enlaces que, a la larga, incapacitan la vida celular; a altas concentraciones llegan a precipitar las proteínas.

El formaldehído se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 8 % según los casos. En concentración de 20-30 % tiene propiedades astringentes y se utiliza en las hiperhidrosis, aplicado sobre palmas y plantas.

El glutaraldehído es un rápido esporicida. En solución acuosa al 2 %, tamponada con bicarbonato sódico al 0,3 % para dar un pH de 7,5-8,5, desinfecta y esteriliza material muy diverso, quirúrgico o endoscópico, pero su actividad se pierde a las 2 semanas de haberla preparado porque tiende a polimerizarse en solución alcalina. La solución estabilizada en ácido se polimeriza más lentamente y llega a matar esporas en 20 min.

Existen combinaciones de soluciones de glutaraldehído a diversa concentración con otros productos que las estabilizan e incrementan su actividad germicida y esporiocida, por ejemplo, las combinaciones con los estabilizadores polietilenglicol y con poloxámeros o la combinación con fenato.

IV. OXIDANTES

1. Óxido de etileno

Es un agente alquilante volátil que difunde con rapidez, no corrosivo, antimicrobiano frente a todos los organismos a la temperatura ambiental. Se utiliza como alternativa a la esterilización por calor de muchas medicinas e instrumental médico. Reacciona con cloruros y agua para formar dos germicidas activos: el 2-cloroetanol y el etilenglicol. Se utiliza en cámaras especiales de esterilización para que el gas permanezca en contacto con el material durante horas.

El óxido de etileno irrita las vías respiratorias y el pulmón si se respira. No se puede emplear tópicamente en la piel porque es demasiado tóxico. El óxido de etileno y el 2-cloroetanol son mutágenos.

2. Peróxido de hidrógeno

Su acción antiséptica es escasa y se debe principalmente al radical hidroxilo libre; además, produce oxígeno cuando entra en contacto con la catalasa de la sangre o de los tejidos. Aunque el oxígeno tiene escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a soltar y aflojar los detritos afincados en las heridas. Suele emplearse en solución al 3 %; no es corrosivo. Al 1,5 % en solución salina isotónica sirve para disolver el cerumen.

V. BIGUANIDAS

1. Clorhexidina

Es una clorofenilbiguanida (fig. 72-1) que presenta un espectro antimicrobiano amplio. A pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente a bacterias grampositivas (10 μg/ml) y gramnegativas (50 μg/ml), si bien hay diferencias entre distintas bacterias; así, la mayoría de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital puede ser resistente a 50 μg/ml. Impide la germinación de las esporas, aunque no las mata; tampoco es virucida. Su actividad disminuye algo si existen proteínas, sangre y materia orgánica.

Su acción es rápida y presenta un elevado índice de adhesividad residual o permanencia en la piel, lo que favorece el mantenimiento y la duración de su actividad.

Se absorbe con gran dificultad a través de la piel, incluso después de muchos lavados diarios. Su toxicidad es mínima, pero se han descrito casos de sensibilidad por contacto y de fotosensibilidad después del uso diario; puede teñir los dientes cuando se usa de manera constante para enjuagar la boca. Si penetra en el organismo en cantidad suficiente, provoca excitación del SNC, seguida de depresión.

El digluconato de clorhexidina se prepara al 4 % para lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria de la piel, preparación del campo quirúrgico, etc. En solución acuosa al 5 % y asociado a un agente tensioactivo se emplea para desinfección de piel, tratamiento de heridas y quemaduras, y desinfección de instrumental, tubos, equipo anestésico, etc.; pero no es recomendable mantener el material en soluciones en recipientes abiertos que pueden contaminarse, ni usar el producto para «mantener desinfectados» termómetros, sondas u otro instrumental. A diluciones convenientes se emplea también en antisepsia de cavidades corporales (vejiga, uretra y peritoneo) y de material endoscópico. Debe evitarse todo contacto, directo o indirecto, con el SNC, las meninges y el oído medio. Existen formas orales para antisepsia bucal y tratamiento de infecciones de la mucosa orofaríngea.

VI. COMPUESTOS CLORADOS

El cloro es un germicida poderoso, que ejerce su actividad antibacteriana tanto si se encuentra en forma elemental como en forma de ácido hipocloroso no disociado, resultante de la hidrólisis del cloro.

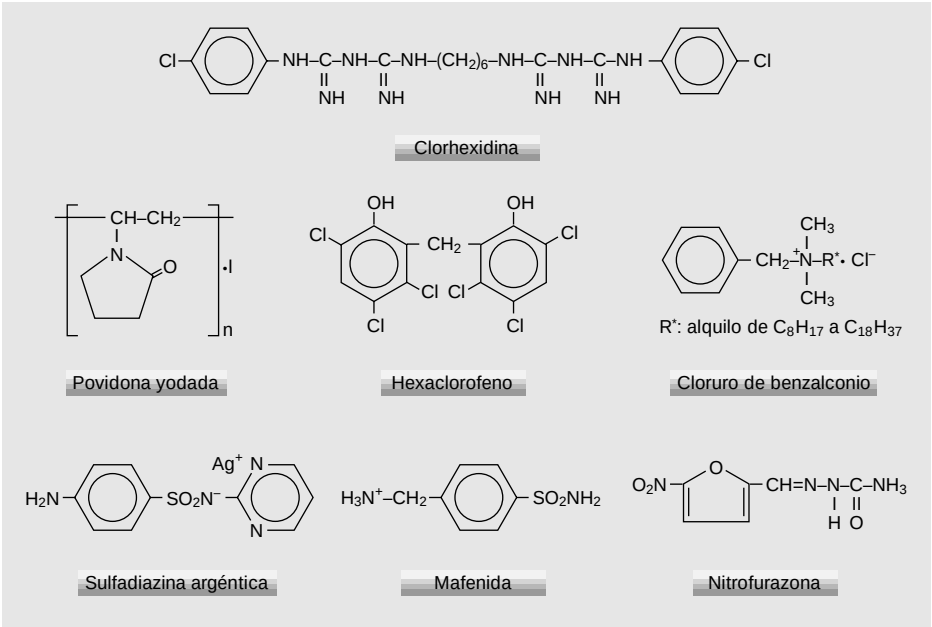


Fig. 72-1. Estructura de fármacos antisépticos.

El **cloro elemental** se usa exclusivamente para purificar el agua de consumo ordinario. El cloro mata bacterias, hongos, virus y protozoos, pero su actividad depende del pH, siendo 10 veces mayor a pH 6 que a 9; a pH 7, la concentración de cloro necesaria para matar la mayoría de los microorganismos en 15-30 seg oscila entre 0,10 y 0,25 ppm. Esta actividad disminuye en presencia de materia orgánica, lo que se conoce con el nombre de demanda orgánica cuando se trata de desinfectar el agua, de ahí que la cantidad de cloro a echar al agua para su desinfección varía según las condiciones en que se encuentre; en aguas puras basta con añadir 0,5 ppm, mientras que en aguas fuertemente contaminadas apenas bastarán 20 ppm.

El **hipoclorito sódico** se usa a la concentración de alrededor del 5 % para desinfectar material, pero diluido al 0,5 % y ajustado a pH neutro con bicarbonato se utiliza para limpiar las heridas de sus restos necróticos. Es también activo frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos, disminuyendo su actividad en presencia de materia orgánica.

El **oxicloroseno** es un germicida cloróforo formado por la mezcla de ácido hipocloroso y sulfonato alquilbenceno, que parece aumentar la actividad germicida del ácido mediante liberación lenta.

Se emplea la sal sódica a la concentración del 0,2-0,4 % como antiséptico tópico para preparación preoperatoria de la piel y para irrigación de heridas. Al 0,1-0,2 % puede usarse en irrigaciones o aplicaciones urológicas y oftalmológicas.

Las **cloraminas** son aminas, amidas o imidas inestables en solución acuosa, que liberan así el cloro. Entre ellas se encuentra la **tosilcloramida sódica,** que sirve para desinfección de material quirúrgico, irrigaciones y desinfección de agua potable.

VII. COMPUESTOS YODADOS

1. Soluciones de yodo

Existen en tres formas que contienen yodo disuelto, yodo libre y un yoduro. La **solución de yodo** está formada por el 2 % de yodo y el 2,4 % de yoduro sódico en agua; la solución fuerte de yodo denominada **solución de Lugol** contiene el 5 % de yodo y el 10 % de yoduro potásico; la **tintura de yodo** es una solución del 2 % de yodo y del 2,4 % de yoduro sódico en alcohol al 44-50 %. La actividad antiséptica depende del yodo en forma libre; el yoduro proporciona I^- que se combina con I_2 para formar I_3^-, el cual se comporta como yodóforo donante de I_2 según se va disociando.

La actividad germicida del yodo es poderosa. Ataca bacterias grampositivas y negativas, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. En ausencia de materia orgánica, mata la mayoría de las bacterias a la concentración del 0,0002 % en 10 min, y en solución del 1 % en 1 min, y los quistes amebianos, los virus intestinales y las esporas (no secas) a la concentración de 0,15 %.

La presencia del alcohol es discutible: para unos autores aumenta la actividad germicida y la penetrabilidad; para otros apenas contribuye a la acción germicida y, en cambio, incrementa la acción irritante, por lo que no se puede utilizar en heridas.

A las concentraciones indicadas, tanto la solución acuosa de yodo como la tintura de yodo son poco tóxicas e irritantes en aplicación tópica, a menos que el individuo tenga hipersensibilidad al yodo.

Se emplean para desinfección de la piel e infecciones cutáneas, en cuyo caso se prefiere la tintura de yodo, y para desinfección de laceraciones de la piel y heridas, en las que se usa la solución de yodo.

En caso de emergencia, 5 gotas de tintura de yodo por litro de agua sirven para potabilizarla en 15 min, eliminando bacterias y amebas; las giardias requieren 12 gotas durante 1 hora.

2. Povidona yodada

Es un yodóforo en el que el yodo forma complejo con el nitrógeno-pirrolidona de la povidona (polivinilpirrolidona) (fig. 72-1). En solución, el yodo se libera del complejo; en la solución acuosa al 10 %, el yodo libre está a una concentración de 8 μM, mientras que al 0,1 % lo está a 80 μM ya que se favorece la disociación, por lo que su acción bactericida aumenta, pero debe tenerse en cuenta que a esa dilución la concentración de yodo libre es sólo el 7 % de la que se alcanza cuando el portador de yodo es el yoduro sódico, como ocurre en las soluciones de yodo. Las soluciones diluidas son poco estables y se deterioran con rapidez; la actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel o en las ropas.

La povidona yodada se emplea en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillamiento prequirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras, para el tratamiento de heridas antes que se formen escaras porque éstas limitan la penetración, para la desinfección de catéteres y equipo de diálisis, y para lavados vaginales en el tratamiento de tricomoniasis. Su eficacia protectora, comparada con otros productos como las soluciones de yodo o la clorhexidina, varía en función de los objetivos que se pretenden, de los gérmenes que se desea eliminar y de la forma de utilización: la clorhexidina es más eficaz que la povidona yodada frente a bacterias grampositivas, pero menos frente a gramnegativas.

Puede producir dermatitis por contacto con el uso repetido y reacciones alérgicas.

VIII. FENOLES

El **fenol** es bacteriostático a concentraciones entre l:500 y 1:800, y bactericida y fungicida a concentraciones entre 1:50 y 1:100; no es esporicida. Posee actividad anes-

tésica local y, de hecho, su acción antiprurítica es el motivo principal de su presencia al 0,5-1,5 % en múltiples fórmulas de aplicación tópica. En función de la concentración puede producir irritación dérmica y necrosis; si la absorción es grande, llega a provocar excitación del sistema nervioso, seguida de depresión. No se debe usar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 6 meses.

El **cresol** es una mezcla de tres isómeros metílicos del fenol, 3 veces más potente que éste como bactericida. Por su acción irritante sólo se emplea como desinfectante, pero debe cuidarse de no utilizar fenol ni cresol para desinfectar gomas, plásticos o aparatos que puedan absorberlos y que después se apliquen a la piel y las mucosas, porque pueden provocar quemaduras.

El **hexilresorcinol** es un bactericida más eficaz y menos tóxico que el fenol. Se emplea para enjuagar la boca y la orofaringe, y para limpieza de heridas, aunque puede ser irritante.

Los llamados **parabenos** son ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico: butil, propil, etil y metilparabeno. Combinan la acción del fenol con la acción antimetabólica del ácido *p*-hidroxibenzoico. En la práctica, sólo se emplean como conservantes de diversos preparados farmacéuticos, tanto para uso tópico como parenteral. Son bactericidas y antifúngicos a concentraciones entre el 0,1 y el 0,3 %. Por su frecuente presencia en preparaciones dérmicas, son responsables de algunas dermatitis por contacto, aunque su incidencia es baja.

El **paraclorometaxilenol** o **cloroxilenol** al 0,5-2 % es bactericida, con mayor eficacia que el fenol. Es un componente de preparados para lavado de manos y de preparados que se utilizan en el tratamiento de acné, seborrea e infecciones óticas. Puede irritar la piel y es alergénico.

El **triclosán** es un bactericida de amplio espectro, con excepción de *P. aeruginosa.* Se utiliza como antiséptico en jabones (al 1 %) y en el tratamiento de pequeñas lesiones al 0,1-0,2 % (quemaduras y picaduras) y del acné. Puede producir dermatitis por contacto.

1. Hexaclorofeno

Es un bifenol policlorado (fig. 72-1) de gran eficacia frente a bacterias grampositivas, pero escasa o nula frente a gramnegativas y esporas; de hecho, *E. coli* y *P. aeruginosa* pueden contaminar recipientes con hexaclorofeno y ocasionar infecciones hospitalarias, razón por la que suele añadirse cloroxilenol. La presencia de pus o suero reduce la actividad.

Se acumula en la piel, de manera que el lavado diario origina una especie de depósito del que se libera lentamente, favoreciendo una protección bacteriostática de varias horas.

Es tóxico cuando penetra en el interior; esto se produce por ingestión oral o por aplicación tópica repetida en la piel de niños prematuros que presenta pequeñas excoriaciones o tras varios lavados diarios de piel o de vagina. La intoxicación es de carácter neurológico: confusión, letargia, diplopía, sacudidas, convulsiones, paro respiratorio y muerte. Puede ser teratógeno.

Su uso ha disminuido notablemente con la aparición de otros antisépticos más útiles y menos tóxicos. Es empleado por el personal sanitario para lavado y cepillado de manos.

IX. DETERGENTES CATIÓNICOS

Algunos detergentes de amonio cuaternario muestran intensa actividad bactericida *in vitro,* pero sólo moderada *in vivo.* Esta actividad es mayor frente a bacterias grampositivas que frente a gramnegativas y se ejerce también frente a algunos hongos y protozoos (p. ej., *Trichomonas vaginalis).* Su eficacia es claramente mayor en solución alcohólica que en solución acuosa. Los principales compuestos son: **benzalconio** (fig. 72-1), **bencetonio, cetilpiridinio, cetrimonio** y **decalinio.** Se encuentran en forma de múltiples preparados, con fines antisépticos y desinfectantes.

Como antisépticos presentan varios inconvenientes que han motivado la restricción de su empleo en favor de otros compuestos. Son menos activos que la clorhexidina o los compuestos yodados. Son antagonizados por jabones, pus y otro material orgánico. Forman una película en la piel por debajo de la cual pueden germinar bacterias. Su acción es lenta y son absorbidos por gasas, goma, plásticos y apósitos, perdiendo actividad. Aunque poco irritantes, pueden ocasionar reacciones alérgicas.

El benzalconio se usa a concentración de 1:750 en piel intacta, pequeñas heridas y rozaduras; para mucosas o heridas más grandes, la concentración es de 1:2.000 a 1:5.000. Para desinfección de material, debe añadirse alguna sustancia antioxidante y comprobarse que la solución no se contamine con esporas o bacterias resistentes.

Se emplean también como espermicidas, incorporados a productos de aplicación vaginal, con fines anticonceptivos (v. cap. 50).

X. COMPUESTOS METÁLICOS

1. Derivados de mercurio

Son compuestos mercuriales orgánicos con muy débil actividad bacteriostática, ampliamente superada por otros antisépticos; a pesar de ello existen todavía abundantes preparados comerciales de **merbromina** y **tiomerosal** (timerosal).

La absorción masiva de estos compuestos produce intoxicación mercúrica.

2. Derivados de plata

Los iones argénticos reaccionan con grupos SH y otros grupos de las proteínas, a las que desnaturalizan; ésta puede ser la base de su poderosa actividad germicida.

2.1. Nitrato de plata

Aplicada localmente, la sal tiene intensa actividad bactericida en concentración 1:1.000 y actividad astringente; a concentraciones mayores es cáustica, empleándose para eliminar verrugas. El ion argéntico precipita con el cloruro de los líquidos tisulares, por lo que penetra escasamente. Los depósitos de plata se ennegrecen con la luz, tiñendo el tejido orgánico y la ropa.

En solución al 1 % se aplica en el saco conjuntival de los recién nacidos para protegerlos de la oftalmía del recién nacido. Al 0,5 % se aplica tópicamente en heridas de segundo y tercer grado para evitar las infecciones con *P. aeruginosa,* sobre todo si no se puede emplear sulfadiazina argéntica; pero, dado que penetra mal, debe emplearse antes que se formen escaras. Su precipitación con cloruro y formación de sales insolubles puede llegar a provocar hipocloremia e hiponatremia, si se emplea de manera extensa y prolongada.

2.2. Sulfadiazina argéntica

Véase XI.

3. Derivados de cinc

Su acción antiséptica es ligera, empleándose principalmente a causa de otras propiedades: astringente, antiperspirante y corrosiva. Las sales muy ionizables, como el cloruro de cinc, son muy irritantes.

El **sulfato de cinc** se emplea en solución oftálmica al 0,25 % para la conjuntivitis angular y al 4 % en preparaciones dérmicas para tratar el acné, el impétigo y ciertas formas de lupus; también forma parte de preparados antiperspirantes y desodorantes.

El **óxido de cinc** se utiliza como suave astringente y antiséptico en pomadas, polvos y pastas para el tratamiento de eccema, impétigo, úlceras varicosas, intertrigo y psoriasis; la **calamina** es una asociación de óxido de cinc (98 %) y óxido férrico. El **piritionato de cinc** se utiliza para el tratamiento de la seborrea y caspa en concentración al 1-2 %.

XI. QUIMIOTERÁPICOS TÓPICOS EN QUEMADURAS

Las quemaduras infectadas constituyen un problema terapéutico porque el aporte de sangre a la piel suele estar comprometido; de ahí la necesidad de aplicar tópicamente agentes quimioterápicos. Los más utilizados son: **sulfadiazina argéntica, mafenida, nitrofurazona** y **povidona yodada** (fig. 72-1).

Las bacterias grampositivas aisladas con mayor frecuencia en las quemaduras infectadas son los estafilococos y los estreptococos β-hemolíticos. Las gramnegativas son *P. aeruginosa* y *E. coli;* menos frecuentes son *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia* y *Serratia.* Pueden aparecer también hongos, sobre todo *Candida albicans.*

La sulfadiazina argéntica se emplea abundantemente cuando las quemaduras son extensas y graves; no penetra tanto como la mafenida, pero tampoco produce tanto dolor ni las alteraciones electrolíticas de ésta.

La nitrofurazona no suele ser activa en infecciones por *Pseudomonas,* en cuyo caso suele preferirse la gentamicina. La povidona yodada penetra mal, pero es activa frente a *C. albicans.*

1. Sulfadiazina argéntica

1.1. Actividad antibacteriana

Se suman la acción de la sulfamida (v. cap. 68) y la de la plata (v. X, 2). Es eficaz frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y negativas, incluida *Pseudomonas,* y frente a *Candida.* Es el fármaco de elección para tratar quemaduras e injertos infectados, y para impedir su infección en enfermos con alto riesgo.

1.2. Reacciones adversas

No produce las alteraciones electrolíticas que provoca el nitrato de plata, aunque se use en zonas extensas y de forma prolongada, ni suele causar dolor como la mafenida. A veces puede originar alguna erupción, picor o quemazón.

Si el tratamiento es prolongado y en superficies amplias, puede absorberse suficiente sulfadiazina para provocar reacciones sistémicas (v. cap. 68). No parece que tenga capacidad sensibilizante.

1.3. Aplicación terapéutica

En forma de crema (10 mg/g) se aplica sobre toda la superficie quemada con un grosor de 1-3 mm, previo lavado y desbridamiento de la herida. Por su escasa solubilidad permanece varias horas, de ahí que baste aplicarlo 1 o 2 veces al día.

2. Mafenida-acetato

2.1. Actividad antibacteriana

De estructura similar a las sulfamidas, su espectro es parecido al de la sulfadiazina argéntica, siendo particularmente eficaz frente a las cepas sensibles de *P. aeruginosa.* A diferencia de lo que ocurre con las sulfamidas, su acción no es inhibida por el pus y otros productos orgánicos. Como es soluble, difunde con facilidad y penetra a través de las escaras, por lo que mantiene su eficacia en presencia de éstas (p. ej., quemaduras eléctricas). Dentro del organismo es metabolizado y tanto ella como su metabolito son capaces de inhibir la anhidrasa carbónica.

2.2. Reacciones adversas

Provoca dolor local, a veces intenso, lo que en ocasiones hace difícil su aplicación. Puede producir fenómenos de sensibilización, en forma de reacciones alérgicas, y alteraciones electrolíticas como consecuencia de la evaporación de líquidos y de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

2.3. Aplicación terapéutica

Se emplea principalmente para prevenir infecciones, como alternativa a la sulfadiazina argéntica, en pacientes con alto riesgo. En forma de crema se aplica 2 o 3 veces al día, con un grosor de 1 o 2 mm.

3. Nitrofurazona

Es un nitrofurano con acción bactericida sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, y algunos protozoos, pero desarrolla fácilmente resistencia a *P. aeruginosa.* No se absorbe a través de la piel, ni siquiera cuando existen quemaduras; no produce dolor. Puede ser responsable de fenómenos de sensibilización. Se utiliza en las quemaduras en forma de pomada y crema al 0,2 %.

4. Povidona yodada

Sirve para prevenir o para tratar la sepsis originada por quemaduras infectadas, si bien se prefieren la sulfadiazina argéntica y la mafenida. En las condiciones habituales de empleo, con menos del 20 % de superficie afectada, no se absorbe en grado suficiente. No penetra a través de las escaras.

BIBLIOGRAFÍA

Block SS. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 3.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1983.

Demling RH. Burns. *NEngl JMed* 1985; 313: 1389-1398.

Larson E. Handwashing and skin: Physiologic and bacteriologic aspects. *Infect Control* 1985, 6: 14-23.

Rutala WA, Cole EC. Antiseptics and disinfectants: safe and effective? *Infect Control* 1984; 5: 215-218.

Sebben JE. Sterilization and care of surgical instruments and supplies. *JAm Acad Dermatol* 1984; 11: 381-394.

Sebben JE. Surgical antiseptics. *JAmAcad Dermatol* 1983; 9: 759-765.

Witkowski JA, Parish LC. Bacterial skin infections: management of common streptococcal and staphylococcal lesions. *Postgrad Med* 1982; 72: 166-185.

Zellner PR, Bugyi S. Povidone-iodine in treatment of burn patients. *J Hosp Infect* 1985; supl A: 139-146.

73

Fármacos antiparasitarios I. Protozoos

J. Flórez

Las enfermedades parasitarias continúan constituyendo un problema sanitario en todo el mundo. En los países poco desarrollados lo son porque constituyen grandes focos de infección y de diseminación a otras naciones; en los países desarrollados, porque, junto al declive de ciertas parasitosis (p. ej., la malaria), aumentan con más fuerza otras que anteriormente tenían poca presencia: la giardiasis, la amebiasis y la criptosporidiasis aumentan en la población homosexual masculina; la neumocistosis, la criptosporidiasis y otras parasitosis no protozoarias afectan a los enfermos con inmunodeficiencia adquirida. Además, el incremento del movimiento turístico e inmigratorio acelera el intercambio y aumenta la probabilidad de contagio.

Tabla 73-1. Principales protozoos patógenos en la especie humana

Clase	Género	Especie
Sarcodina	*Entamoeba*	*histolytica*
	Naegleria	*fowleri*
	Acanthamoeba	*culbertsoni*
		castellani
		astronyxis
		poliphaga
Mastigophora (flagelados)	*Leishmania*	*donovani*
		tropica
		braziliensis
		mexicana
	Dientamoeba	*fragilis*
	Trypanosoma	*gambiense*
		rhodesiense
		cruzi
	Giardia	*lamblia*
	Trichomonas	*vaginalis*
Ciliphora (ciliata)	*Balantidium*	*coli*
Sporozoa	*Plasmodium*	*vivax*
		malariae
		falciparum
		ovale
	Toxoplasma	*gondii*
	Pneumocystis	*carinii*
	Isospora	*hominis*
		belli
	Cryptosporidium	

Por todo ello, la terapéutica antiparasitaria, que en épocas precedentes formaba parte casi exclusiva de la denominada medicina tropical, se utiliza con mayor frecuencia y debe ser mejor conocida y valorada. En este sentido, es preciso destacar que muy pocos de los fármacos descritos en estos dos capítulos están comercializados en España (v. Apéndice de la obra, A y B), si bien pueden ser solicitados a la sección de Medicamentos Extranjeros de la Dirección General de Sanidad.

En cuanto a las infecciones producidas por protozoos, las cuatro clases de protozoos tienen agentes patógenos para la especie humana; en la tabla 73-1 se indican los principales protozoos patógenos. La clase *Sarcodina* provoca la enfermedad amebiana, la *Mastigophora* (flagelados) causa giardiasis (lambliasis), leishmaniasis, dientamebiasis, tricomoniasis y tripanosomiasis; la *Ciliophora* (ciliados) produce balantidiasis y los *Sporozoa* originan malaria, toxoplasmosis, neumocistosis y coccidiosis (isosporiasis y criptosporidiasis).

I. AMEBIASIS

1. Clasificación y selección de amebicidas

Algunos amebicidas actúan sobre las amebas que se encuentran en la luz intestinal, otros lo hacen sobre las que parasitan la pared intestinal u otros órganos, y algunos actúan en varios sitios simultáneamente.

Amebicidas en la luz intestinal o de contacto son el **yodoquinol** (diyodohidroxiquinoleína), el **diloxánido** y el antibiótico **paromomicina.** La **quinfamida** está en fase de ensayo.

Amebicidas tisulares: la **emetina** y su análogo **deshidroemetina,** y la **cloroquina.**

Amebicidas intestinales y tisulares: el **metronidazol**. Otros nitroimidazoles de semivida más prolongada son: **tinidazol, ornidazol** y **secnidazol.**

La selección de amebicidas se realiza basándose en los siguientes criterios (tabla 73-2):

a) La *amebiasis crónica,* no disentérica y asintomática, propia del portador de quistes, debe tratarse

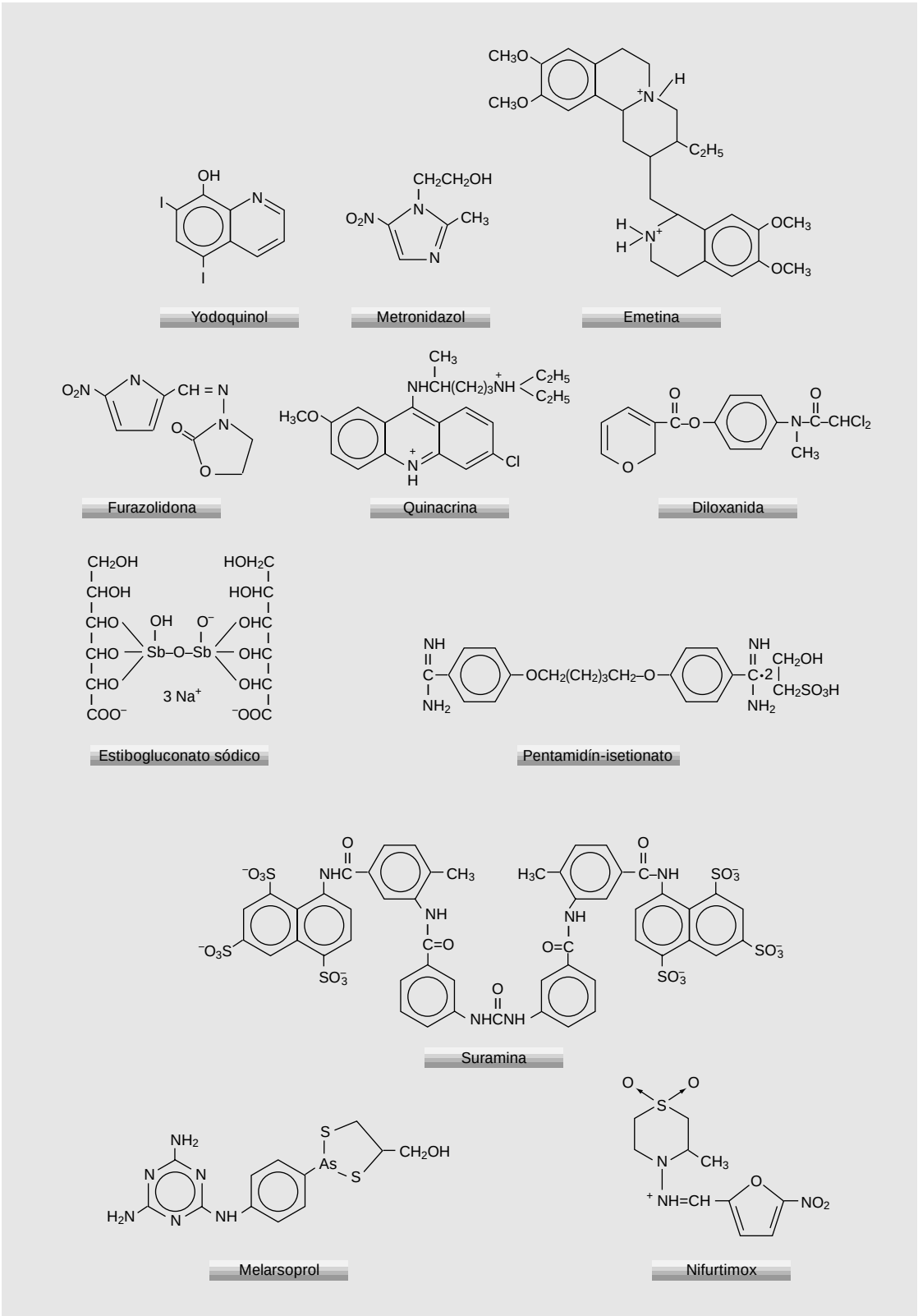


Fig. 73-1. Estructura de fármacos antiprotozoarios.

Tabla 73-2. Pautas y dosificación del tratamiento de las amebiasis

Forma clínica	Antiamebiásico	Adultos	Niños
1. *Asintomática*			
De elección	Yodoquinol	650 mg, 3/día, 20 días	30-40 mg/kg/día en 3 dosis, 20 días
Alternativas	Diloxánido	500 mg, 3/día, 10 días	20 mg/kg/día en 3 dosis, 10 días
	Paromomicina	25-30 mg/kg/día en 3 dosis, 7 días	25-30 mg/kg/día en 3 dosis, 7 días
2. *Intestinal, ligera o moderada*			
De elección	Metronidazol	750 mg, 3/día, 10 días	35-50 mg/kg/día en 3 dosis, 10 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativa	Paromomicina	Como en 1	Como en 1
3. *Intestinal, grave*			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	1-1,5 mg/kg/día, IM (máximo, 90 mg/día) hasta 5 días	1-1,5 mg/kg/día, IM (máximo, 90 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	O emetina	1 mg/kg/día, IM (máximo, 60 mg/día) hasta 5 días	1 mg/kg/día, IM (máximo, 60 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
4. *Abscesos hepáticos*			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	Como en 3	Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	600 mg/día, 2 días, seguidos de 300 mg/día, 2-3 semanas	10 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día), 2-3 semanas
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	O emetina	Como en 3	Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	Como antes	Como antes
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1

con un amebicida de la luz intestinal. El diloxánido puede ser el fármaco de elección, aunque su uso se encuentra aún restringido; el yodoquinol es recomendado por algunos autores siempre que se guarden estrictamente las indicaciones de dosis; puede ser útil la paromomicina.

b) En la *amebiasis intestinal,* el parásito se encuentra en la luz, en la superficie de la mucosa y en el interior de la pared intestinal; por ello es de elección el metronidazol, capaz de penetrar en la pared, seguido del yodoquinol. Si la enfermedad es grave, el metronidazol puede ser sustituido por la emetina o la deshidroemetina junto con yodoquinol.

c) Los *abscesos hepáticos* se tratan con metronidazol, siendo conveniente administrar también un amebicida de la luz (yodoquinol o diloxánido) para eliminar la fuente primaria. Si es necesario, se sustituye el metronidazol por emetina o deshidroemetina o por cloroquina.

Las tetraciclinas no son amebicidas pero, al modificar la flora necesaria para la supervivencia de las amebas, pueden resultar útiles en las amebiasis intestinales.

2. Yodoquinol

El yodoquinol o diyodohidroxiquina es un derivado de las 8-hidroxiquinolinas (fig. 73-1), activo exclusivamente sobre *amebas* localizadas en la luz intestinal. Tiene cierta acción también sobre *Dientamoeba fragilis* y *Balantidium coli.*

Se absorbe en escasa cantidad, aunque a dosis altas lo hace en grado suficiente para provocar efectos tóxicos. Menos del 10 % de una dosis oral se recoge en orina, en forma metabolizada.

Las reacciones adversas pueden manifestarse en forma de náuseas, molestias abdominales, prurito anal, erupción dérmica, tumefacción del tiroides; puede originar reacciones alérgicas en enfermos sensibles al yodo. Pero la reacción más grave es la neuropatía mieloóptica subaguda, producida por el yodoquinol y, sobre todo, por el **clioquinol** (yodoclorohidroxiquina); en el caso del yodoquinol aparece cuando se administran dosis superiores a las recomendadas en el tratamiento de la amebiasis. Se producen dolor muscular debilidad, disestesias de las piernas, alteraciones en la marcha y, en ocasiones, atrofia óp-

tica y ceguera. Estos síntomas no son siempre totalmente reversibles cuando se suspende el tratamiento; los niños al parecer son más susceptibles.

La dosificación se indica en la tabla 73-2. Si hace falta un nuevo tratamiento, hay que dejar transcurrir un intervalo de 2-3 semanas.

3. Diloxánido-furoato

Es un derivado de la serie de dicloroacetamidas (fig. 73-1); el éster furoato es más activo que el compuesto original, probablemente porque alcanza concentraciones mayores en el intestino. Es útil en los portadores asintomáticos o en las amebiasis intestinales ligeras, pero no lo es en las amebiasis intestinales de mayor entidad en las que están pasando merozoitos, ni en la disentería aguda en la que se debe emplear metronidazol o yodoquinol, ni en las amebiasis extraintestinales.

Se absorbe con rapidez en el tubo intestinal; el éster sufre hidrólisis en el propio intestino. El $t_{máx}$ es de 1 hora y la $t_{1/2}$ de unas 6 horas; se metaboliza en su mayor parte como glucurónido, que se elimina por orina.

Puede producir molestias gastrointestinales, desde flatulencia hasta náuseas y vómitos y, en algunos casos, prurito y urticaria.

La dosis en adultos es de 500 mg, 3 veces al día durante 10 días y en niños, 20 mg/kg/día. Puede repetirse el tratamiento si no ha sido eficaz en una primera serie.

4. Metronidazol

Es un derivado de la serie de nitroimidazoles que posee un amplio espectro de acción, no sólo como antiparasitario sino como antimicrobiano (fig. 73-1).

4.1. Actividad antiinfecciosa

a) Protozoos. Es amebicida frente a la *Entamoeba histolytica* tanto intestinal como extraintestinal; no obstante, como se absorbe con rapidez en el intestino en caso de amebiasis tisular debe emplearse otro amebicida de la luz intestinal para conseguir la erradicación completa. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis,* tanto en mujeres como en hombres, ya que resulta activo en el semen, la orina y en otros focos, como próstata, vesículas seminales, epidídimo y vagina. Es útil también frente a *Giardia lamblia,* sustituyendo en muchos casos a la quinacrina, y se está ensayando en las balantidiasis.

b) Bacterias. Destaca su actividad frente a anaerobios: *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* (incluido el *C. difficile), Peptococcus* y *Peptostreptococcus;* es parcialmente activo frente a *Actinomyces,* y activo frente a *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis.*

4.2. Mecanismo de acción

La selectividad por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias se debe a que sólo en estas circunstancias el grupo 5'-nitro sufre reducción, mediante aceptación de electrones donados por las ferredoxinas o similares, propias de dichos organismos. Lo mismo ocurre en células hipóxicas de mamífero en las que los donantes son las flavoproteínas. La fuente endógena de electrones puede ser el NADPH o radicales sulfuro. La forma reducida de los nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal de ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función.

4.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe muy bien, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son proporcionales a las dosis, de forma que 250, 500 y 2.000 mg producen niveles de 6, 12 y 40 μg/ml, respectivamente; por vía rectal la absorción es más variable (50-70 %). Por vía IV los niveles son también proporcionales a las dosis; si se utiliza el sistema convencional de administrar una dosis de saturación de 15 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg cada 6 horas, las concentraciones máximas y mínimas medias son de unos 25 y 18 μg/kg, respectivamente. En la fase de eliminación, las concentraciones obtenidas por vía IV y oral son iguales cuando las dosis son equivalentes.

Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis. Atraviesa bien la BHE, incluidos los abscesos cerebrales, la placentaria y se encuentra en la leche. Se elimina en un 80 % por metabolismo, siendo activos algunos de sus metabolitos; la $t_{1/2}$ normal es de 8 horas, pero en enfermos con insuficiencia hepática aumenta, por lo que es necesario reducir la dosis. Como los metabolitos activos se eliminan por orina, también puede ser necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

4.4. Reacciones adversas

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección IV.

Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia, convulsiones; si aparecen, debe suspenderse la administración.

En ocasiones puede producir neutropenia y reducir los niveles de triglicéridos y colesterol plasmáticos. Aunque el producto o sus metabolitos son mutágenos *in vitro y* carcinógenos en algunas especies, no se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones. Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales. Produce reacción del tipo disulfiram si existe alcohol (v. cap. 33). El metabolismo del metro-

nidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.

4.5. Aplicaciones terapéuticas

a) Protozoos

Amebiasis: la dosis de adulto es de 750 mg por vía oral, 3 veces al día durante 5-10 días; en los niños 35-50 mg/kg/día en 3 tomas (tabla 73-2).

Giardiasis: en adultos, 250-500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 5-7 días, o 2 g/día en una sola dosis durante 3 días; en niños, 5 mg/kg/día en 3 tomas.

Tricomoniasis: la dosis ha de ser individualizada para asegurar un buen cumplimiento y minimizar la reinfección. Tanto en mujeres como en varones puede hacerse tratamiento de un día: 2 g en una sola dosis (si es tolerada) por vía oral o en 2 dosis de 1 g; pueden preferirse tratamientos de 7 días: 250 mg, 3 veces al día.

Balantidiasis: 750 mg, 3 veces al día durante 5-10 días en adultos, y 35-50 mg/kg/día en niños.

b) Bacterias

Las infecciones bacterianas por *anaerobios* que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, los abscesos cerebrales, las osteomielitis, las artritis sépticas y las endocarditis; en cambio es menos eficaz en las infecciones anaerobias del sistema respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque haya también aerobios. Téngase en cuenta que en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios. Es de elección en la endocarditis por *Bacteroides* resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica (v. tabla 63-6).

En las infecciones bacterianas por *anaerobios* se recomienda inicialmente la vía IV si su gravedad lo justifica; la infusión ha de ser lenta. En los adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 hora seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 hora, cada 6-8 horas (máximo, 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque en casos de infección ósea, articular o endocárdica puede ser superior. Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 horas.

Vaginosis bacterianas: 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días.

Colitis seudomembranosa por *C. difficile:* 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7-15 días, o 250 mg 4 veces al día durante 10 días, pero es preferible la vancomicina (v. cap. 67).

4.6. Otros nitroimidazoles

Comprenden el **tinidazol,** el **ornidazol** y el **secnidazol** que, al poseer semividas más prolongadas, pueden ser más cómodos de utilizar a gran escala. Se está ensayando su eficacia en las *amebiasis.* El **benznidazol** puede ser útil en la *enfermedad de Chagas.*

5. Paromomicina

Es un antibiótico aminoglucósido que muestra actividad frente a *E. histolytica* en la luz intestinal, así como en infecciones por *Cestodes.* Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe muy pobremente en el tubo intestinal, si bien en caso de inflamación o ulceración puede hacerlo y producir la característica toxicidad sistémica del grupo.

Por vía oral puede provocar molestias gastrointestinales de diverso tipo y en ocasiones, erupciones, cefalea, vértigo, vómitos y nefropatía.

Se emplea como alternativa del yodoquinol en la amebiasis asintomática o como alternativa del metronidazol en la amebiasis intestinal moderada, a las dosis indicadas en la tabla 73-2. Puede repetirse después de un intervalo de 2 semanas.

6. Emetina y deshidroemetina

Son sales de un alcaloide de ipeca con actividad amebicida frente a trofozoitos de *E. histolytica,* pero no frente a quistes; por ello son eficaces en las formas tisulares de amebiasis y en las amebiasis intestinales graves. Sin embargo, han sido sustituidas en gran parte por el metronidazol ya que es igualmente eficaz y más inocuo (fig. 73-2).

Las emetinas inhiben el alargamiento de cadenas de polipéptidos y la síntesis de proteínas en células eucariotas. Se administran por vía IM o SC, pero no por vía IV debido a su toxicidad. Se concentran en hígado, riñón, bazo y pulmón.

Sus reacciones adversas son frecuentes; las más graves son las cardiovasculares: dolor precordial, disnea, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope, cambios ECG, dilatación cardíaca con insuficiencia cardíaca y muerte; la deshidroemetina es ligeramente menos cardiotóxica. Pueden producir náuseas, vómitos y diarrea, cefaleas, debilidad muscular, rigidez, dolor en el sitio de inyección, y reacciones urticariales.

La dosificación está señalada en la tabla 73-2.

II. BALANTIDIASIS

Está producida por el *Balantidium coli,* que infecta el íleon terminal y el ciego. La incidencia es escasa y con frecuencia cursa de modo asintomático: a veces aparecen diarrea y dolor abdominal. En los casos graves, el cuadro es de curso disentérico. El tratamiento se realiza con **tetraciclina** (v. cap. 67) y, como alternativas, el **yodoquinol** y el **metronidazol.**

III. COCCIDIOSIS

1. Criptosporidiasis

El *Crytosporidium* produce generalmente un cuadro benigno con diarrea de 2-4 semanas de duración y un cuadro gripal en enfermos inmunocompetentes. Sin em-

bargo, en los inmunodeprimidos (sobre todo en enfermos con sida) la diarrea puede ser crónica y grave, de carácter colérico, con debilidad, fiebre, anorexia y dolores cólicos.

El tratamiento en enfermos inmunocompetentes es exclusivamente de apoyo sintomático. En los inmunodeprimidos se está ensayando la **espiramicina** sin excesivo éxito; el control de la diarrea incoercible puede responder sintomáticamente a la octreótida (v. cap. 50).

2. Isosporiasis

La *Isospora belli* produce una infección febril subaguda con cefalea, anorexia, diarrea y molestias gastrointestinales, que suele resolverse sin tratamiento específico en 1-4 semanas. Si la infección es persistente se puede ensayar la **furazolidona** o el **cotrimoxazol.**

IV. DIENTAMEBIASIS

Está provocada por la *Dientamoeba fragilis.* Puede producir un cuadro crónico de intensidad moderada, con diarreas persistentes. La identificación del trofozoo es difícil a menos que las heces se examinen de inmediato o sean preservadas de modo adecuado para su ulterior análisis. Son eficaces la **tetraciclina** y el yodoquinol.

V. GIARDIASIS

Producida por la *Giardia lamblia,* es el flagelado más común del tracto gastrointestinal; se transmite por contacto con agua o superficies contaminadas. Produce por sí misma abundante patología intestinal, a la que se suma a menudo intolerancia a la lactosa.

Los fármacos de elección son la **quinacrina** o **atebrina** y, si ésta no es tolerada por producir náuseas y vómitos, el **metronidazol** (v. dosis en I, 4.5, *a).* Puede emplearse también el **tinidazol,** cuya larga semivida permite administrar dosis únicas de 1,5-2 g/día. En los niños ha mostrado también clara eficacia la **furazolidona** en tratamientos de 7-10 días. En los casos más rebeldes es posible asociar quinacrina y metronidazol.

1. Quinacrina (atebrina)

Es un derivado acridínico (fig. 73-1) que fue muy utilizado en el tratamiento de la malaria y de algunas helmintiasis, pero su uso actual queda restringido al tratamiento de las giardiasis, sobre todo en adultos, ya que los niños la toleran mal. Se intercala en las hebras de ADN.

Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todos los tejidos y se elimina lentamente, por lo que se acumula con facilidad. Es excretada en la orina, donde persiste aun 2 meses después de suspendido el tratamiento.

Produce con frecuencia náuseas y vómitos. En administración prolongada tiñe la piel de amarillo, color que también aparece en la orina. Puede producir mareos y cefaleas. A dosis altas ha llegado a generar psicosis. Está contraindicada en enfermos con psoriasis porque la exacerba y no se debe administrar a mujeres embarazadas por el riesgo de provocar teratogenia. Puede provocar también anemia aplásica, dermatitis exfoliativa, liquen plano atípico, necrosis hepática y efectos oculares similares a los de la cloroquina.

La dosis es de 100 mg, 3 veces al día después de las comidas durante 7 días.

2. Furazolidona

Pertenece al grupo de los nitrofuranos (v. cap. 68). Su espectro abarca la *G. Lamblia* y bacterias entéricas grampositivas y gramnegativas: estafilococos, enterococos, *Salmonella, Shigella* y *E. coli.* Por ello se emplea en las giardiasis (sobre todo en niños que toleran peor el metronidazol o la quinacrina) y en las infecciones por *E. coli* (diarreas de los viajeros; v. cap. 44).

Suele ser bien tolerada; en ocasiones produce náuseas y vómitos, erupción morbidiforme con prurito, anemia hemolítica en personas con déficit de G-6-PD y agranulocitosis. Es inhibidor de la MAO, pudiendo originar las reacciones propias de estos compuestos, y provoca también reacciones de tipo disulfiram si hay alcohol.

La dosis para adultos en las giardiasis y enteritis bacterianas es de 100 mg, 4 veces al día durante 7 días, y para niños, 5 mg/kg/día en 4 dosis.

VI. LEISHMANIASIS

1. Características principales

Es una enfermedad con diversas formas según la especie de *Leishmania* responsable y los órganos afectados: visceral o kala-azar *(L. donovani),* mucocutánea *(L. braziliensis) y* cutánea *(L. tropica, braziliensis, mexicana).* Algunas de estas formas evolucionan gravemente si no son tratadas y pueden ser fatales.

La enfermedad es preferentemente tropical y subtropical, siendo transmitida por picaduras de insectos hembras *Phlebotomus* a partir de reservorios constituidos por roedores y pequeños mamíferos. El parásito se encuentra en dos formas: extracelular, flagelado o promastigote libre, que vive en el tubo digestivo y la saliva del insecto, e intracelular o amastigote que se halla en células del sistema reticuloendotelial y en los fagolisosomas de los macrófagos del mamífero que lo aloja. La eficacia de la terapéutica farmacológica dista de ser completa. Los fármacos utilizados son:

a) Compuestos de antimonio pentavalente: **estibogluconato sódico** y **antimoniato de meglumina** son los

fármacos de elección para formas del Mediterráneo, India, China y Brasil; en cambio, la forma de África oriental es relativamente resistente.

b) Diamidinas: **pentamidina** e **hidroxistilbamidina;** son alternativas en caso de que fallen las anteriores.

c) Otros: **anfotericina B, rifampicina, cotrimoxazol,** y **metronidazol;** son fármacos alternativos que se describen en otros capítulos o apartados.

2. Antimoniales pentavalentes

Son el **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina** que han sustituido a los de antimonio trivalente, antiguamente utilizados (tartrato de antimonio y potasio, estibofén, etc.) porque son tan eficaces, o más, y mucho menos tóxicos (fig. 73-1).

El estibogluconato es el fármaco de elección en la leishmaniasis visceral (kala-azar) y en las formas cutáneas y mucocutáneas de las leishmaniasis mediterránea, india, china y brasileña; la forma de África oriental es bastante resistente. El antimoniato de meglumina es el fármaco de elección en las infecciones cutáneas y mucocutáneas, pero resulta menos eficaz en las viscerales. Posiblemente, su acción en las formas intracelulares se deba a la conversión previa en antimonial trivalente ya que no son eficaces *in vitro,* mientras que pueden actuar directamente en las variantes flageladas. Los antimoniales reaccionan ávidamente con grupos SH, por lo que se piensa que su acción letal se debe a la inhibición de enzimas.

No se absorben en el tubo digestivo. Se eliminan con rapidez por el riñón, en su mayor parte en forma activa.

A pesar de ser menos tóxicos que los antimoniales trivalentes, continúan produciendo reacciones graves. Destacan la toxicidad cardiovascular, con anomalías en el ECG y bradicardia, vasodilatación y shock, y los trastornos renales y hepáticos. Reacciones más leves son náuseas, vómitos, erupciones, cefalea, disnea, dolor abdominal y dolores articulares y musculares.

El estibogluconato sódico se emplea en las leishmaniasis a la dosis de 10 mg/kg/día, IM o IV, durante 6-10 días; para la forma cutánea puede repetirse el tratamiento. En las formas viscerales puede incrementarse a 15-20 mg/kg/día durante 20-30 días.

El antimoniato de meglumina se administra por vía IM, 60 mg/kg/día durante 10-12 días; se debe descansar 15 días entre dos series.

3. Pentamidina

3.1. Actividad antiparasitaria

Es una diamidina (fig. 73-1) de espectro relativamente amplio por cuanto es eficaz frente a varias infecciones por protozoos: leishmaniasis, tripanosomiasis y neumocistosis. En las leishmaniasis puede usarse en las formas viscerales (p. ej., kala-azar del Sudán) si los antimoniales fracasan. En las tripanosomiasis, la pentamidina es el fármaco de elección en la fase temprana de enfermedad del sueño causada por el *T. gambiense,* cuando todavía no hay afectación del SNC; en la causada por *T. rhodesiense* es de segunda elección, cuando ha fallado la suramina (v. más adelante); no es eficaz en la producida por *T. cruzi* (forma sudamericana y enfermedad de Chagas). Finalmente, en las neumonías por *Pneumocystis carinii* es una buena alternativa en caso de que falle el cotrimoxazol.

El mecanismo de su acción puede consistir en la combinación e interacción con el ADN, inhibiendo la replicación del quinetoplasto del protozoo, o bien en la inhibición de la captación o la función de poliaminas.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy mal por vía oral, por lo que hay que administrarla por vía IV o IM o, si se trata de una infección neumónica (relativamente frecuente en el sida), por inhalación. Es rápidamente aclarada del plasma por su afinidad por las proteínas tisulares, presentando un V_d de 3,3 l/kg; se acumula en hígado, riñón, suprarrenales y bazo; sin embargo, el paso al tejido pulmonar es más lento y errático, razón por la cual la concentración en dicho tejido tarda en alcanzar un nivel terapéutico y es más asequible por vía inhalatoria. Cuando se dan cursos repetidos de dosis, las concentraciones tisulares se incrementan con más rapidez y la semivida de eliminación aumenta desde 6-9 horas tras la primera dosis a 50 horas o más después de varias dosis. La acumulación en los tejidos es muy prolongada y puede ser la causa de su valor terapéutico en las tripanosomiasis; terminado el tratamiento, se prolonga durante muchos días la excreción por orina. En 24 horas sólo se elimina por orina el 2 % del fármaco sin modificar.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son: hipotensión, hipoglucemia con su cortejo sintomático por activación de las células β del páncreas, que puede ir seguida de diabetes mellitus, vómitos, discrasias sanguíneas, lesión renal, alteraciones gastrointestinales y dolor en el sitio de inyección. Más raras son el shock, la hipocalcemia, la lesión hepática, las erupciones y la cardiotoxicidad en forma de alteraciones del intervalo QT, bradicardia y *torsades de pointes.* Muy raras son las reacciones de tipo Herxheimer, la pancreatitis aguda y la hiperpotasemia.

La inhalación de pentamidina puede provocar irritación bronquial, tos y broncospasmo.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En las *leishamniasis* viscerales (kala-azar), 4 mg/kg/día, 3 veces a la semana durante 5-25 semanas según la gravedad. En la cutánea, 4 mg/kg a la semana o cada 2 semanas durante 5 dosis.

En la *tripanosomiasis gambiense,* 4 mg/kg/día durante 10 días, y en la *rhodesiense,* 4 mg/kg en dosis única cada 3-6 meses, con las limitaciones señaladas en 3.1.

En la neumonía por *P. carinii,* 4 mg/kg en infusión IV lenta o por vía IM durante 14-21 días; la mejoría se aprecia al cabo de 5-7 días. Por vía inhalatoria puede presentar ventajas, particularmente en pacientes con sida: 600 mg disueltos en 6 ml de solución salina, en nebulizaciones diarias de 20 min durante 21 días. Con fines profilácticos se recomienda en estos enfermos una nebulización al mes de 300 mg.

4. Hidroxistilbamidina

Es otra diamidina de segunda elección en el tratamiento de las *leishmaniasis,* al igual que la pentamidina; además, muestra actividad fungostática frente a *Blastomyces dermatitidis.* Se administra por vía IV en infusión de 2-3 horas cada día, a la dosis de 225 mg en 200 ml de suero. Puede producir anorexia, malestar, náuseas, hipotensión, erupciones y toxicidad hepática.

VII. NEUMOCISTOSIS

Está producida por el esporozoo *P. carinii,* que en general no ocasiona infección a menos que se encuentre alterada la respuesta inmunológica por otra enfermedad, por fármacos o por malnutrición. En su primera fase, los síntomas son generalizados con tos, disnea con o sin taquipnea, palidez, molestias torácicas, cianosis en la región perioral e hipoxemia. Posteriormente se establece la neumonía intersticial de células plasmáticas con infiltración pulmonar; si no se trata, la mortalidad alcanza el 50 %.

El fármaco de elección es el **cotrimoxazol,** pero algunos enfermos inmunodeficientes, sobre todo con sida, presentan excesivas reacciones adversas a este fármaco, por lo que es mejor utilizar **pentamidina,** según las pautas descritas en VI, 3.4.

Un nuevo fármaco recientemente incorporado es la **atovacuona,** una hidroxinaftoquinona que posee actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *Pneumocystis carinii, Plasmodia* y *Toxoplasma gondii,* si bien su utilización está restringida a las infecciones por *P. carinii* en enfermos inmunodeprimidos que no toleran el cotrimoxazol o la pentamidina. Es posible que, como análogo inhibidor de la ubiquinona, interfiera en el transporte mitocondrial de electrones en los parásitos sensibles.

Se absorbe por vía oral de forma lenta y errática, mejorando en ambiente de comida grasa. Produce dos picos de concentraciones plasmáticas, el primero entre 1 y 8 horas, y el segundo entre 1 y 4 días después de la administración, lo que indica la existencia de circulación enterohepática. Se une a proteínas al 99 % y se elimina más del 90 % sin modificar por las heces.

Puede producir erupciones, diarrea, vómitos, fiebre y cefalea. La dosis en el adulto es de 750 mg por vía oral, 3 veces al día durante 21 días, y en el niño de 40 mg/kg una vez al día.

VIII. TOXOPLASMOSIS

Se debe al protozoo intracelular *Toxoplasma gondii.* A veces cursa de modo asintomático y otras con síntomas generalizados (retinocoroiditis, linfadenopatías, fiebre, erupciones maculares palmares y plantares, cuadros de tipo mononucleosis y meningoencefalitis). La enfermedad se manifiesta más agresivamente en enfermos inmunodeprimidos. Se transmite por vía intrauterina al feto, ocasionando la toxoplasmosis congénita que puede afectar varios órganos.

El tratamiento de elección es a base de una **sulfamida** (trisulfapirimidinas o sulfadiazina) en combinación con la **pirimetamina** (v. XI, C, 1); en cambio, la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima (cotrimoxazol) es ineficaz. La dosis inicial de pirimetamina es de 50-100 mg/día durante 1-3 días, seguida de 25 mg/día durante 3-4 semanas, junto con 2-6 g/día de alguna trisulfapirimidina divididos en 4-6 dosis al día; si se emplea la sulfadiazina, se administra una dosis inicial de 2-4 g, seguida de 1 g cada 4-6 horas. En niños, 2 mg/kg/día de pirimetamina (máximo, 25 mg/día) durante 2-3 días, seguida de 1 mg/kg/día durante 4 semanas; las trisulfapirimidinas se dan a la dosis de 100-200 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis. En niños menores de 1 año, se administra sola la pirimetamina.

En caso de contraindicación de esta combinación, se puede usar la **espiramicina.** Si hay complicaciones oculares, se añaden clindamicina y esteroides corticales.

IX. TRICOMONIASIS

La *Trichomonas vaginalis* es la responsable de esta enfermedad transmitida en general por contacto sexual y que afecta tanto a mujeres como a hombres. La infección suele ser recurrente, lo que indica la existencia de focos de tricomonas que pueden estar alojados en la vagina y en sitios extravaginales: uretra masculina y femenina, glándulas y conductos periuretrales y recto. Originan vaginitis, uretritis y prostatovesiculitis.

El fármaco de elección es el **metronidazol** (v. dosis en I, 4.5). Localmente se puede usar el antiséptico **yodopovidona** (v. cap. 72).

X. TRIPANOSOMIASIS

1. Características principales

La *tripanosomiasis africana* o enfermedad del sueño está producida por la picadura de moscas tsetsé infectadas por dos subtipos de *Trypanosoma brucei: T. gambiense* y *T. rhodesiense.* Inicialmente la enfermedad tiene locali-

zación hemolinfática; en esta etapa los fármacos útiles son la **pentamidina** para la tripanosomiasis rodesiana y la **suramina** para la forma gambiana. Posteriormente, la enfermedad afecta el SNC; el fármaco de elección es el **melarsoprol** y, como alternativa, la **eflormitina.** La **pentamidina** se ha descrito en VI, 3.

La *tripanosomiasis sudamericana* o enfermedad de Chagas es transmitida por contaminación fecal de *T. cruzi;* su curso es crónico con múltiples manifestaciones orgánicas, entre las que destacan la miocardiopatía y la meningoencefalitis. La terapéutica es difícil porque los fármacos tienen una pobre relación riesgo/eficacia: la **primaquina** puede ser eficaz sólo en tripanosomas extracelulares (sanguíneos); el **nifurtimox** actúa sobre protozoos extracelulares e intracelulares; el **benznidazol,** análogo del metronidazol, es bastante tóxico.

2. Suramina

2.1. Actividad antiparasitaria

Es el fármaco de elección en la etapa hemolinfática de la *tripanosomiasis* rodesiana y una buena alternativa a la pentamidina en la etapa precoz de la gambiense. La actividad tripanosomicida se debe a su penetración en los protozoos y a la consiguiente inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo energético; llega a producir la lisis de los tripanosomas. Además, la suramina destruye las filarias adultas de la *oncocercosis* (fig. 73-1).

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe bien por vía oral. Presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, de las que se disocia muy lentamente para pasar a los tejidos; de ahí que persista en el plasma mucho tiempo. No atraviesa la BHE. Se elimina lentamente, sobre todo por el riñón, donde se acumula.

2.3. Reacciones adversas

Son numerosas y algunas, graves: debe hacerse inicialmente una prueba con 100-200 mg para analizar el grado de tolerancia. Puede originar un cuadro agudo con náuseas, vómitos, shock y pérdida de conciencia (0,3 %); posteriormente puede desarrollar prurito, urticaria, erupciones dérmicas y dermatitis exfoliativa, alteraciones neurológicas en forma de parestesias e hiperestesias palmares y plantares y fotofobia; puede ocasionar proteinuria, hematuria y cilindruria de origen renal, y rara vez discrasias sanguíneas y anemia hemolítica.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En las formas de tripanosomiasis antes señaladas, se administra a la dosis de 10-15 mg/kg en los días 1, 3, 7, 14 y 21 para adultos, y a la dosis de 20 mg/kg en los mismos días para niños. Puede emplearse como profiláctico, aunque para este fin es preferible la pentamidina.

En la oncocercosis se administra una dosis única de 1 g a la semana durante 5-6 semanas; es conveniente administrar una dosis inicial de prueba de 100 mg, para probar la tolerancia.

3. Melarsoprol

3.1. Actividad antiparasitaria

Es un arsenical trivalente (fig. 73-1), derivado del dimercaprol, de igual eficacia y menor toxicidad que otros arsenicales utilizados anteriormente (melarsén y triparsamida).

Es el fármaco de elección en la etapa encefalítica de las tripanosomiasis rodesiana y gambiense. Como arsenical, tiene gran capacidad para reaccionar con grupos SH de las proteínas, por lo que inactiva diversas enzimas; una de éstas, la piruvato-cinasa, es particularmente sensible al melarsoprol, sobre todo la de origen protozoario. Además, el fármaco penetra con mayor facilidad en el parásito que en las células humanas; dentro de éstas se oxida en formas pentavalentes que se eliminan con rapidez. Por todo ello es mayor la sensibilidad de la célula del parásito que la del organismo en que se aloja.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe irregularmente por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral; atraviesa la BHE en grado suficiente para actuar en el SNC. Se elimina con rapidez por el riñón.

3.3. Reacciones adversas

El melarsoprol es muy tóxico, pudiendo provocar una encefalopatía reactiva a los pocos días de iniciado el tratamiento, que puede ser fatal o recuperarse espontáneamente; otras veces, la encefalopatía es de carácter hemorrágico. Puede ocasionar reacción de Herxheimer tras la primera dosis. Otras veces provoca dolor abdominal, vómitos, hipotensión, albuminuria, neuropatías periféricas, artralgia, angioedema y erupciones. Puede producir anemia hemolítica en enfermos con déficit de G-6-PD. Algunas de las reacciones de carácter alérgico son controlables con corticoides. Puede ocasionar lesión miocárdica e hipertensión.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En la fase encefálica de las tripanosomiasis se administra en infusión IV lenta; si la situación es buena, la

dosis es de 3,6 mg/kg/día durante 3-4 días; se repite la serie una semana después e incluso se puede administrar una tercera. Si la situación es muy mala, se inicia con 2-4 dosis de 250-500 mg en días alternos.

4. Nifurtimox

4.1. Actividad antiparasitaria

Es un derivado nitrofurano (fig. 73-1), de elección en la fase aguda de la tripanosomiasis sudamericana o enfermedad de Chagas. Actúa tanto sobre las formas extracelulares como intracelulares del *T. cruzi.* Parece que provoca la producción de derivados tóxicos del oxígeno: peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y superóxidos; la escasez de enzimas neutralizadoras de estos radicales en estos tripanosomas los hacen especialmente sensibles a la acción tóxica del fármaco.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, difunde con rapidez a los tejidos y se metaboliza abundantemente, eliminándose los metabolitos por riñón.

4.3. Reacciones adversas

Son particularmente frecuentes la intolerancia digestiva en forma de anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede aparecer un cuadro neurológico con cefalea, excitación, vértigos, mialgia, insomnio, neuritis y psicosis. Puede suprimir reacciones inmunológicas de mediación celular.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es eficaz en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, algo menos en la crónica e ineficaz para resolver las lesiones irreversibles de los órganos. En niños hasta de 15 años, la dosis es de 25 mg/kg/día en 4 tomas durante 15 días, seguido de 15 mg/kg/día durante 75 días; en fase crónica, el tratamiento ha de durar 120 días. En adultos se empieza con 5-7 mg/kg/día durante 15 días y se va aumentando con intervalos bisemanales en 2 mg/kg/día hasta alcanzar los 15-17 mg/kg/día, que se mantienen hasta un total de 120 días.

5. Eflornitina

Es una inhibidora irreversible de la ornitina-descarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso limitante de la velocidad de síntesis de poliaminas, necesarias para la división y diferenciación de las células. Tiene cierta acción antitumoral, pero destaca, sobre todo, por su actividad citostática frente al tripanosoma *T. gambiense;* en cambio es muy poco eficaz frente a *T. rhodesiense.* Son incapaces de dividirse y de sintetizar las glucoproteínas de la superficie celular con que se defienden de los anticuerpos del organismo.

Por vía oral, la biodisponibilidad es del 54 %, alcanzándose niveles máximos hacia las 2 horas. La semivida de eliminación es de unas 3 horas. Se distribuye bien por todo el organismo sin unirse a proteínas plasmáticas y pasa muy bien la barrera hematoencefálica. El 80 % es aclarado el riñón sin modificar.

Es bastante tóxica. Produce con frecuencia anemia, diarrea y leucopenia (entre el 30 y el 40 %). Puede producir convulsiones, trombocitopenia, alopecia, vómitos, mareo, fiebre y anorexia. En cursos prolongados de tratamiento puede producir pérdida de audición.

Se administra a la dosis de 100 mg/kg IV cada 6 horas durante 14 días; en niños hay que aumentar la dosis. La vía oral es bastante menos eficaz.

XI. MALARIA

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Ciclo biológico y formas del parásito

A escala mundial, la malaria o el paludismo continúa siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en términos de morbididad y mortalidad. Está causada por cuatro especies de *Plasmodium: P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae.* Aunque todos provocan la enfermedad, el *P. falciparum* es el más agresivo si no está bien tratado y es el que desarrolla mayor número de resistencias a los fármacos, resistencia que se ha ido extendiendo por todo el mundo.

La malaria suele ser transmitida por picadura del mosquito hembra *Anopheles,* aunque también puede hacerse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre (drogadictos). El mosquito inyecta los *esporozoitos* localizados en sus glándulas salivales, los cuales pasan a la circulación y se albergan en las células hepáticas, donde se desarrollan como *esquizontes tisulares* primarios (formas exoeritrocíticas primarias), hasta que maduran en *merozoitos tisulares,* proceso que dura 8-21 días según la especie y es asintomático. Esta multiplicación asexuada se denomina esquizogonia. Los merozoitos pasan a la circulación, invaden los hematíes y se desarrollan en *trofozoitos* o *esquizontes sanguíneos,* comenzando así el ciclo eritrocítico de la esquizogonia, que termina cuando el hematíe infectado se rompe y libera los parásitos que infectan nuevas células.

En las infecciones con *P. vivax* y *P. ovale* existen formas hepáticas silentes o *hipnozoitos* que son liberados a la sangre de vez en cuando, originando así recaídas.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoitos se desarrollan en gametocitos, formas sexuadas del parásito que son captadas por el mosquito mediante picadura, cerrándose así el ciclo.

2. Fármacos antimaláricos. Clasificación

De acuerdo con su eficacia frente a las diversas etapas por las que transcurre el ciclo vital del plasmodio, los antimaláricos se pueden clasificar del siguiente modo:

2.1. Cura clínica

Los fármacos curan el ataque clínico de malaria porque eliminan las formas asexuadas del parásito, ya que se comportan como *esquizontocidas sanguíneos:* la **cloroquina** y sus congéneres **hidroxicloroquina** y **amodiaquina,** la **quinina,** la **pirimetamina,** las combinaciones **pirimetamina/sulfadoxina** y **pirimetamina/dapsona,** la **cloroguanida,** la **mefloquina,** la **halofontrina** y la **artemisinina** y sus derivados **artesunato** y **arteméter.** El *P. falciparum* puede

desarrollar resistencia a la cloroquina, en cuyo caso se recurre a la quinina o a derivados de la artemisinina.

2.2. *Cura radical*

Pretende suprimir tanto las formas asexuadas sanguíneas como tisulares. En el caso de la *malaria falciparum* y *malariae* basta con un esquizontocida sanguíneo, ya que las formas exoeritrocíticas terminan por desaparecer, pero en la *vivax y ovale* la eliminación de hipnozoitos requiere la administración de un *esquizontocida tisular:* la **primaquina;** la pirimetamina puede ser útil en caso de *P. vivax.*

2.3. *Profilaxis clínica*

Se lleva a *cabo* con los mismos *fármacos* señalados en 2.1, siempre que se administren antes, durante y después de un posible contacto.

2.4. *Profilaxis causal*

Se emplean los *esquizontocidas tisulares* que actúan sobre las *formas* primarias hepáticas; de este modo se evita la posterior invasión en los hematíes y la transmisión ulterior a los mosquitos. Se emplean la **cloroguanida** y la **pirimetamina.**

2.5. *Gametocitocidas*

Destruyen las formas sexuadas eritrocíticas. Tienen esta actividad la **primaquina,** sobre todo frente a *P. falciparum,* y la **cloroquina** y la **quinina** frente a *P. vivax* y *P. malariae.*

B. DERIVADOS QUINOLÍNICOS

1. Cloroquina

Es una 4-aminoquinolina (fig. 73-2) que, además de tener poderosa actividad antimalárica, posee cierta actividad antiamebiásica (v. A, 1) y presenta actividad antiinflamatoria utilizable en la artritis reumatoidea (v. cap. 22).

1.1. *Actividad antimalárica*

Su acción se centra sobre las formas eritrocíticas de todas las especies de *Plasmodium;* por esta razón, en principio, es el prototipo de los esquizontocidas sanguíneos y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de un ataque clínico, en el que controla con rapidez la sintomatología; también es gametocida del *P. vivax.* La cloroquina presenta, sin embargo, importantes limitaciones. La primera es la aparición creciente de cepas resistentes de *P. falciparum,* resistencia que se va extendiendo a muchos países de Sudamérica, Asia y África. En segundo lugar, la cloroquina no ataca las formas exoeritrocíticas, particularmente importantes en caso de *P. vivax* y *P. ovale,* por lo que no previene sus recaídas, lo que obliga a añadir primaquina si se quiere hacer una cura radical de estas dos formas.

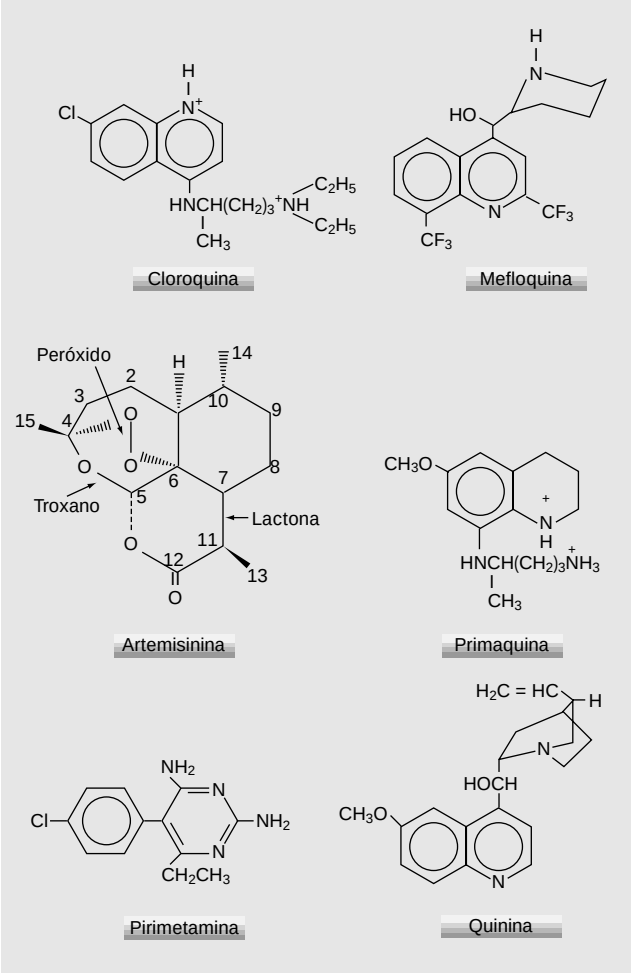


Fig. 73-2. Estructura de fármacos antimaláricos.

1.2. *Mecanismo de la acción esquizontocida*

En general, los esquizontocidas sanguíneos se caracterizan por ejercer una acción rápida durante la etapa intraeritrocitaria del parásito; por ello se utilizan en la fase de infección activa de malaria, así como en la profilaxis supresora. Esta toxicidad selectiva se debe a la capacidad que tienen los hematíes infectados de concentrar a los esquizontocidas por un mecanismo de transporte activo. Asimismo, la acción de estos fármacos está asociada íntimamente a la capacidad del parásito para digerir la hemoglobina, de manera que no actúan cuando el pará-

sito no está digiriendo la hemoglobina. Los esquizontocidas sanguíneos se dividen en dos grupos: *a)* cloroquina y acridina, y *b)* quinina y mefloquina.

Los fármacos del grupo *a* se caracterizan por actuar de manera rápida e intensa sobre las vesículas del parásito intraeritrocítico, donde se lleva la digestión o degradación de la hemoglobina; primero provocan la fusión de vesículas adyacentes y después el secuestro de las vesículas ya fusionadas y del pigmento malárico en una gran vacuola autofágica. Este proceso se lleva a cabo en unas 2 horas. Los fármacos del grupo *b* no actúan de manera tan rápida, son capaces de inhibir competitivamente la acción de los fármacos del grupo *a* sobre la formación de la vacuola autofágica y producen modificaciones en el pigmento malárico.

Existen diferencias entre las acciones de ambos grupos. De hecho, las cepas de *Plasmodium* resistentes al grupo de la cloroquina son todavía susceptibles al grupo de la quinina, pero cuando la resistencia a la cloroquina es muy grande, pierden mucha sensibilidad también a la quinina.

El mecanismo íntimo de la acción esquizontocida está aún por resolver, aunque cada vez se conocen mejor algunos de los procesos en los que los fármacos están presentes. Ciertamente, los fármacos muestran un particular tropismo por los *lisosomas* quizá debido al hecho de que, al ser bases, quedan ionizados y atrapados en el ambiente ácido del lisosoma. Los esquizontocidas también muestran particular afinidad por uno de los pigmentos propios de la degradación oxidativa de la hemoglobina, realizada por el parásito: la *ferriprotoporfirina IX* o *hemina.* Normalmente, este pigmento (que es tóxico porque lesiona las membranas del parásito) es secuestrado y transformado en otro complejo inerte merced a la unión con una proteína sintetizada por el *Plasmodium,* originándose así el pigmento malárico o *hemozoína.* Tanto la cloroquina como la quinina son capaces de unirse con gran afinidad a la ferriprotoporfirina IX, con una K_d similar a la que muestran frente a los hematíes infectados por malaria. Al parecer, el complejo formado por la cloroquina y el pigmento impide que éste se una a la proteína fijadora y sea, por lo tanto, destoxificado en hemozoína. En consecuencia, el complejo cloroquina-ferriprotoporfirina IX lesiona las membranas del *Plasmodium* y produce su muerte. La quinina, la quinidina y la mefloquina forman también complejos con el pigmento, mientras que un epímero de la quinina, que no es antimalárico, no los forma.

Es posible que en la acción esquizontocida participen los dos mecanismos: la particular presencia y el tropismo por los lisosomas del parásito y la acción sobre el pigmento malárico. El hecho de que un parásito resistente a la cloroquina responda a la quinina o a la mefloquina puede deberse a muchos procesos; por ejemplo, la mayor capacidad de estos fármacos para penetrar a través de las membranas y situarse en los sitios activos, merced a la disponibilidad de transportadores especiales.

1.3. Resistencia a la cloroquina

El empleo de cloroquina en el tratamiento y la prevención de la malaria y la acción insecticida del DDT contra el mosquito fueron dos importantes pilares de la lucha contra la malaria, que llegó a ser erradicada en numerosas zonas endémicas. Sin embargo, la aparición de *Anopheles* insensibles al DDT y la creciente extensión de resistencias del *P. falciparum* frente a la cloroquina, en numerosos países de todo el mundo, hace de nuevo problemática la erradicación de la enfermedad. A ello debe sumarse la fluida movilización de personas que van y vienen de las zonas endémicas, lo que obliga a considerar cada vez más la profilaxis con fármacos o asociaciones de fármacos capaces de controlar el *P. falciparum.* Esto explica el resurgimiento de la quinina y sus derivados, que parecían ya casi relegados, o del proguanil. La resistencia a la cloroquina, sin embargo, no es siempre absoluta sino que puede ser parcial y requerir dosis mayores o complementarias de este fármaco.

Las regiones y los países en los que han aparecido resistencias a la cloroquina están distribuidas muy ampliamente por todo el mundo.

a) África (zonas rurales y urbanas): Angola, Burundi, Camerún, Etiopía, Gabón, Kenia, Madagascar, Malawi, Mozambique, Namibia, República Centroafricana, Ruanda, Sudán (norte), Tanzania, Uganda, Zaire (NE) y Zambia (NE).

b) Asia (exposición en áreas rurales durante el atardecer y la noche): Birmania, China (Hainan y provincias sureñas), Indonesia, Kampuchea Democrática, Laos, Malaisia, Filipinas, Tailandia y Vietnam.

c) Subcontinente indio (zonas rurales y urbanas): Bangladesh (norte y este), India y Pakistán (Rawalpindi).

d) Oceanía (zonas rurales y urbanas): Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu.

e) Sudamérica (exposición en zonas rurales al atardecer y la noche): Bolivia, Brasil (zona amazónica), Colombia, Ecuador (algunas provincias), Guayana francesa, Panamá (zona este del Canal), Perú (norte), Surinam y Venezuela.

1.4. Características farmacocinéticas

La absorción por vía oral es buena e, incluso, puede aumentar administrada con la comida; alrededor del 30 % es metabolizada en monodesetilcloroquina y bisdesetilcloroquina, que son parcialmente activas. Se fija intensamente a los tejidos, en los que alcanza concentraciones muy superiores a las plasmáticas, lo que contribuye a que su eliminación del organismo sea lenta: después de una administración diaria durante 2 semanas, la semivida es de 6-7 días durante las siguientes 4 semanas y luego puede aumentar, encontrándose pequeños restos del fármaco en la orina durante meses y años. Aunque la excreción urinaria es sólo parcial, la insuficiencia renal grave incrementa su concentración en los tejidos, y la alcalinización de la orina favorece la excreción.

1.5. Reacciones adversas

En la forma empleada en la malaria, la toxicidad es escasa porque las dosis utilizadas en el ataque agudo se dan

durante un corto período de tiempo y las usadas en la profilaxis clínica son bajas. En su mayoría son de carácter digestivo, en forma de molestias gástricas, náuseas, diarrea; puede producir picor, erupciones, cefaleas y estimulación central. Puede provocar pérdida de color en las uñas y las mucosas. La retinopatía sólo se observa con dosis muy altas y administradas durante períodos prolongados.

En casos clínicos graves se puede administrar por vía IV en la forma de clorhidrato (aunque son de elección otros productos). En este caso puede provocar una caída pasajera de la presión arterial con lipotimia, náuseas, etc. La sobredosis aguda llega a producir paro cardiorrespiratorio.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar el ataque agudo de malaria (con excepción del *P. falciparum* resistente a cloroquina), de acuerdo con las pautas de la tabla 73-3. Para la profilaxis clínica, la dosis se administra una vez por semana en el mismo día, comenzando 1-2 semanas antes que la persona entre en el área de malaria, siguiendo durante su estancia y durante 6 semanas después de abandonarla (tabla 73-3). Si la estancia ha sido prolongada, conviene añadir primaquina inmediatamente después de abandonar la región endémica.

En los casos graves se puede dar por vía IM o IV la sal clorhidrato por vía IM: 200-250 mg cada 6 horas durante 3 días. Por vía IV: 200 mg, infusión de 1 hora, y después 3 mg/kg cada 6 horas (máximo de 1 g en 24 horas).

2. Amodiaquina

Es otra 4-aminoquinolina (fig. 73-2) de características muy parecidas a las de la cloroquina. En algunos casos, cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina son más sensibles a la amodiaquina; por lo demás, no parece que ofrezca especiales ventajas sobre la cloroquina.

Es un profármaco que en el organismo se convierte en desetilamodiaquina, metabolito activo. La semivida de éste es muy prolongada. A las reacciones adversas de la cloroquina se añade la agranulocitosis.

Para el tratamiento de la malaria en adultos se administra una dosis inicial de 600 mg, seguida de 400 mg a las 6, 24 y 48 horas. En niños, 10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg a los mismos intervalos.

Como profilaxis debe seguirse el mismo ritmo semanal descrito para la cloroquina; la dosis en adultos es de 400 mg; en niños, desde 50 mg a la semana para menores de 1 año hasta 300 mg para niños de 9-12 años. Debe añadirse primaquina si la estancia ha sido larga.

3. Primaquina

Es una 8-aminoquinolina (fig. 73-2) que se emplea casi exclusivamente en la cura radical de la malaria producida por las formas exoeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* (hipnozoitos). También es capaz de suprimir las formas primarias hepáticas de *P. falciparum y* los gametocitos, pero, en la práctica, su valor actual se centra en la capacidad de impedir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale* o con fines preventivos después de abandonar regiones en las que estos parásitos son endémicos.

Su actividad depende, probablemente, de los metabolitos producidos en el propio organismo, en particular en el hígado. Como resultado de los procesos de oxidación se forman parejas de oxidación-reducción que interfieren con la ubiquinona y la ubiquinona reducida; estos elementos forman parte de la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias y se encuentran acoplados a la enzima dihidrooratato-deshidrogenasa, importante para la síntesis de poliaminas en los plasmodios. Los metabolitos pueden actuar en el propio hígado, donde alcanzan mayores concentraciones, así como en la sangre cuando pasan a ella.

Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 1-2 horas; se distribuye ampliamente a los tejidos y se metaboliza con rapidez y casi en su totalidad; la semivida es de 3-6 horas.

En general son escasas: molestias gastrointestinales, cierto grado de metahemoglobinemia sin transcendencia clínica, cuya importancia biológica se explica en el capítulo 58, pero la yatrogenia de la primaquina alcanza su plenitud en los enfermos cuyos hematíes tienen algún grado de deficiencia en sus sistemas de óxido-reducción, particularmente la G-6-PD (v. cap. 9).

Para la cura radical de *P. vivax* y *P. ovale* o para impedir recaídas en personas provenientes de países endémicos en dichas especies, 15 mg/día durante 2 semanas en adultos y 0,3 mg/kg/día en niños; en la cura radical es mejor administrarla una vez terminado el tratamiento con cloroquina u otro fármaco (tabla 73-3).

4. Mefloquina

4.1. Actividad antimalárica

Es un derivado de la serie 4-quinolino-metanol, de gran eficacia contra las formas habituales del parásito y contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a los otros fármacos (multirresistencia), porque la sensibilidad a la mefloquina es independiente de la resistencia a las 4-aminoquinolinas y los inhibidores de la dihidrofólico-reductasa.

Es esquizontocida sanguíneo y presenta gran afinidad por las membranas de los hematíes, a cuyos fosfolípidos se fija fuertemente; por ello actúa sobre el parásito durante la etapa de trofozoito (intraeritrocítico).

Aunque en muchos aspectos se comporta como la quinina, no es capaz de interponerse dentro de las hebras de ADN. La mefloquina se centra en los eritrocitos infectados en mayor proporción que en los no infectados, en parte debido a la existencia de los fosfolípidos del parásito, pero sobre todo a su fijación al complejo de ferriprotoporfirina IX (hematina) formada en el curso de la degradación de la hemoglobina generada por el plasmodio. Este complejo resulta tóxico para el parásito. La mefloquina inhibe débilmente, además, la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa.

Tabla 73-3. Dosis de fármacos antimaláricos en adultos y niños

Fármaco	Tratamiento oral en malaria no complicada	Tratamiento parenteral en malaria grave
A. Malaria sensible a fármacos		
Cloroquina	10 mg base/kg, seguida de 10 mg/kg a las 24 horas y 5 mg/kg a las 48 horas, o de 5 mg base/kg a las 12, 24 y 36 horas (dosis total, 25 mg base/kg). Para *P. vivax* y *P. ovale,* añadir primaquina (0,25 mg base/kg/día) durante 14 días para cura radical	10 mg base/kg en infusión durante 8 horas seguida de 15 mg base/kg en 24 horas o 3,5 mg base/kg IM o SC cada 6 horas (dosis total: 25 mg base/kg)
Sulfadoxina/ pirimetamina	20 mg de sulfadoxina y 1 mg de pirimetamina/kg en dosis oral única (adultos: 3 tabletas; 1 tableta = 500 mg sulfadoxina + 25 mg pirimetamina)	
B. Malaria resistente a fármacos		
Mefloquina	En pacientes con cierto grado de inmunidad, 15 mg base/kg en dosis única. En pacientes sin inmunidad o en áreas de resistencia a mefloquina, dar la segunda dosis (10 mg base/kg), 8-24 horas después	
Quinina	10 mg/kg (sal) cada 8 horas durante 7 días, combinada con tetraciclina (4 mg/kg, 4 veces al día) o doxiciclina (3 mg/kg, 1 vez al día) durante 7 días, o clindamicina (10 mg/kg, 2 veces al día durante 3-7 días)	20 mg/kg de dihidroclorhidrato en infusión IV durante 4 horas, seguida de 10 mg/kg en 2-8 horas cada 8 horas, o 7 mg/kg en 30 min seguida de 10 mg/kg durante 4 horas
Quinidina		10 mg base/kg en infusión durante 1 hora seguida de 0,02 mg/kg/min bajo control ECG
Halofantrina	8 mg/kg repetidos a las 6 y 12 horas. Repetir las dosis 1 semana después en pacientes sin inmunidad	
Artesunato	En combinación con un total de 25 mg/kg de mefloquina, 10-12 mg/kg en dosis divididas a lo largo de 3-5 días (p. ej., 4 mg/kg/día durante 3 días o 4 mg/kg seguidos de 1,5 mg/kg/día durante 4 días). Si se usa solo, se da la misma dosis total en 7 días (4 mg/kg seguidos de 2 mg/kg los días 2 y 3, y 1 mg/kg los días 4 a 7)	2,4 mg/kg IV o IM, seguidos de 1,2 mg/kg a las 12 y 24 horas; después, 1,2 mg/kg/día
Arteméter	La misma dosificación que el anterior	3,2 mg/kg IM, seguida de 1,6 mg/kg al día

Equivalencias. Cloroquina fosfato: 250 mg = 156 mg de base. Cloroquina sulfato: 200 mg = 147 mg de base.
Hidroxicloroquina: 200 mg = 155 mg de base. Primaquina fosfato: 26,3 mg = 15 mg de base.
Según White, 1996.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el 75-80 %, con un $t_{máx}$ de 2-12 horas. Por su gran liposolubilidad se distribuye ampliamente en el organismo alcanzando un V_d de 16-25 l/kg, pero apenas atraviesa la BHE. En el plasma se une a proteínas en más del 98 %. Su semivida de eliminación es muy larga: 15-33 días. Es metabolizada parcialmente en el hígado y excretada por la bilis y, en escasa cantidad, por la orina.

4.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerada; puede producir con cierta frecuencia mareo, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. En ocasiones provoca prurito, urticaria, anorexia, astenia, arritmias, insomnio, artralgias y *tinnitus.* Muy rara vez se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas y convulsiones, a lo que quizá contribuya su acción anticolinesterásica.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Las principales son el tratamiento oral de infecciones por *P. falciparum* resistente a otros antimaláricos y la profilaxis oral en países que presentan riesgo elevado de contagio, a las dosis recomendadas en la tabla 73-3.

5. Halofantrina

Es un derivado fenantrénico que posee actividad esquizontocida frente a cepas de *Plasmodium* sensibles y resistentes a la cloroquina, incluidas las de *P. falciparum* plurirresistentes; no se sabe todavía si también puede ser útil frente a *Plasmodium* resistentes a mefloquina, aunque se han demostrado casos de resistencia cruzada entre ambos fármacos.

Se absorbe poco y erráticamente por vía oral, pero la absorción mejora si hay alimento. Tanto su semivida como la de uno de sus metabolitos, la N-desbutilhalofantrina, oscila entre 80 y 115 horas. Se distribuye por todo el organismo, presentando un V_d de 0,6 l/kg, y se excreta principalmente por heces.

Sus reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal, prurito, vómitos, diarrea, cefalea y erupciones, si bien muchos de estos síntomas son propios de la misma malaria. El prurito aparece con menor frecuencia que con cloroquina. Puede producir retraso de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular que son concentración-dependientes. Por ello no se debe administrar a pacientes con QT_c alargado o que toman fármacos que lo prolongan.

Se emplea en el tratamiento de malaria por *P. falciparum,* especialmente resistente a otros antimaláricos; la dosis en el adulto es de 500 mg, en 3 dosis con intervalos de 6 horas; en niños, 8 mg/kg con la misma pauta. Puede ser conveniente un segundo curso de tratamiento, una semana después. También es eficaz en infecciones por *P. vivax,* pero no se dispone de suficiente experiencia en infecciones por *P. ovale* y *P. malariae.*

C. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO FÓLICO

1. Pirimetamina

1.1. Actividad antimalárica y mecanismos de acción

Pertenece al grupo de las diaminopirimidinas (figura 73-2), que se caracteriza por inhibir con gran selectividad la dihidrofólico-reductasa (DFR) de microorganismos e impedir de este modo la síntesis de ácido tetrahidrofólico cuya importancia biológica se refleja en el capítulo 58. A este grupo pertenece la trimetoprima, que actúa por el mismo mecanismo, pero mientras la pirimetamina tiene una CI_{50} de 0,5 nM frente a la DFR de plasmodios y de 2.500 nM frente a la de bacterias, la trimetoprima muestra CI_{50} de 70 y de 5 nM, respectivamente. En consecuencia, la pirimetamina es útil como antipalúdico y la trimetoprima como bacteriostático (v. cap. 68). Asimismo, afortunadamente ambos fármacos muestran escasa afinidad por la DFR de células humanas.

La síntesis de tetrahidrofolatos puede ser inhibida en otra etapa: la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA) a la molécula de pteridina. Como se describe en el capítulo 68, las sulfamidas y las sulfonas actúan sobre este proceso en competencia con el PABA. La inhibición simultánea en dos etapas de la síntesis de tetrahidrofolato produce un efecto sinérgico, multiplicándose la actividad inhibidora sobre el crecimiento de los microorganismos. Ésta es la base de la asociación de pirimetamina con la sulfamida sulfadoxina, y de la trimetoprima con el sulfametoxazol. La asociación, además de incrementar la actividad antiinfecciosa, presenta otra ventaja importante: retrasar la aparición de resistencias.

La pirimetamina sola se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de la malaria producida por especies sensibles de *Plasmodium,* pero como los parásitos desarrollan con facilidad resistencia a los inhibidores de la DFR, el fármaco se emplea principalmente en asociación con sulfamidas para la supresión y profilaxis de *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Así, en el tratamiento de un ataque agudo de malaria provocado por un organismo resistente a cloroquina, la pauta de elección es la combinación de pirimetamina, una sulfamida (sulfadoxina o sulfadiazina) y quinina (tabla 73-3).

Como se ha indicado en el apartado VIII de este capítulo, la asociación pirimetamina-sulfamida es el tratamiento de elección de la toxoplasmosis.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral aunque lentamente. Difunde a los tejidos, se acumula en riñón, hígado, pulmón y bazo, y pasa a la leche materna; su $t_{1/2}$ es de unos 4 días, manteniéndose concentraciones terapéuticas en sangre durante 2 semanas después de suspendida la medicación. Se metaboliza parcialmente.

1.3. Reacciones adversas

A las dosis pequeñas recomendadas para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, la toxicidad es escasa; por su inhibición de la síntesis del ácido fólico, puede afectar la división celular en los órganos de mayor proliferación, como es la médula ósea. Si aparecieran anomalías hematológicas, se debe suspender la aplicación y administrar leucovorina, 3-9 mg IM o 10 mg por vía oral cada día hasta la recuperación.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina, en combinación con sulfadiazina y quinina (pautas en la tabla 73-3). Para la prevención de malaria en regiones con alto riesgo de *Plasmodium* resistente a cloroquina, se usa la combinación pirimetamina con sulfadoxina según las pautas indicadas en la tabla 73-3.

Para la toxoplasmosis, véase el apartado VIII.

2. Cloroguanida

Es una biguanida que también inhibe la síntesis de ácido fólico por competir con la DFR. En el organismo se convierte en un metabolito dihidrotriazínico, que es el compuesto activo.

Desarrolla con facilidad resistencias frente al *Plasmodium,* pero por su escasa toxicidad se recomienda su empleo en la profilaxis de *P. falciparum* resistente a cloroquina. La dosis en el adulto es de 200 mg/día, con o sin cloroquina semanal; en niños, la dosis oscila de 25 mg/día (0-5 semanas) a 150 mg/día (6-12 años).

D. QUININA Y DERIVADOS

La **quinina** es un alcaloide que se obtiene de la planta *cincona,* cultivada originariamente en Latinoamérica. De ella se obtienen otros alcaloides, entre los que se en-

cuentran la **quinidina** que es el isómero óptico de la quinina (v. cap. 38), la **cinconidina** y la **cinconina.** En su estructura destaca el anillo de quinolina (fig. 73-2), origen de los nuevos productos antimaláricos de síntesis, antes descritos. Tanto la quinina como la quinidina tienen acciones antimaláricas si bien la quinina ha constituido la base de la terapéutica antimalárica durante muchísimos años.

1. Actividad antimalárica

La quinina posee una actividad esencialmente esquizontocida sobre todas las especies de *Plasmodium y* gametocitocida sobre *P. vivax* y *P. malariae.* En la actualidad su empleo queda superado en gran parte por la cloroquina, que es mucho menos tóxica, pero la quinina y la quinidina están indicadas particularmente en las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, en combinación con pirimetamina-sulfadiazina, o bien en los casos graves de malaria que requieren la vía parenteral. De ningún modo sirven como profilácticos.

2. Otros efectos farmacológicos

Los efectos cardiovasculares de la quinidina han sido ampliamente explicados en el capítulo 38. La quinina, además, ejerce numerosas acciones en otros órganos y sistemas.

En el músculo esquelético aumenta la respuesta tensional a un estímulo único suministrado directamente o a través del nervio, pero al mismo tiempo aumenta el período refractario del músculo, con lo que disminuye su respuesta a un estímulo tetánico y deprime la excitabilidad de la placa motriz. Por todo ello reduce la acción de los inhibidores de la colinesterasa, siendo ésta la base de su eficacia en el tratamiento de la miotonía congénita.

En el tracto gastrointestinal provoca irritación de la mucosa, ocasionando vómitos, náuseas y diarrea. Estimula la secreción pancreática de insulina y provoca hipoglucemia.

En las terminaciones nerviosas periféricas produce una breve estimulación seguida de depresión, lo que es causa de su pronunciada y prolongada actividad anestésica local. Produce también cierta acción analgésica y antitérmica de origen central.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral y se distribuye en los tejidos; atraviesa con dificultad la BHE, pero pasa bien la placentaria. Se metaboliza en su mayor parte, principalmente en el hígado, siendo su semivida de 5 a 16 horas. Por la orina se elimina de forma activa en pequeña cantidad, pero aumenta al acidificar la orina. En casos de grave afectación hepática, el aclaramiento hepático disminuye y se producen modificaciones en el volumen de distribución.

4. Reacciones adversas

Las dosis que habitualmente se utilizan como antimaláricas suelen ocasionar un ligero o moderado *cinconismo,* que se caracteriza por acufenos (a partir de 5 mg/l), cefalea, reducción de la agudeza auditiva, vértigo, borrosidad de la visión, náuseas y diarrea. Los síntomas adquieren gravedad con concentraciones superiores a 10 mg/l, pudiendo ocasionar intensos vómitos (de origen periférico y central) y profundas alteraciones de la visión y la audición. En ocasiones aparecen reacciones alérgicas (asma, prurito, urticaria y erupciones dérmicas) y hematológicas en forma de hemólisis, púrpura trombocitopénica, agranulocitosis o hipoprotrombinemia. También puede provocar hipoglucemia debida a la liberación de insulina y a la incapacidad del hígado para causar la gluconeogénesis. Dosis altas pueden provocar aborto por su acción oxitócica.

Hay personas con una particular sensibilidad a la quinina, de manera que una sola dosis puede precipitar un cuadro tóxico.

5. Aplicaciones terapéuticas

En la malaria resistente a la cloroquina se emplea en la forma y las dosis señaladas en la tabla 73-3, junto con pirimetamina y sulfadiazina. En ocasiones se asocia la quinina con tetraciclinas.

E. ARTEMISININA Y DERIVADOS

1. Origen y propiedades químicas

La **artemisinina** es un producto extraído de la planta *Artemisia annua L.,* que se ha usado durante siglos en la medicina tradicional china para el tratamiento de las enfermedades febriles y que, según parece, posee una gran actividad antimalárica. Es un sesquiterpeno (fig. 73-2) con estructura tetracíclica que contiene un anillo trioxánico y una lactona; el trioxano posee un puente peróxido que contiene la parte activa de la molécula. La reducción de la lactona en lactol produce el derivado **dihidroartemisinina,** también activo. Otros derivados, aún más activos, son el hemisuccinato sódico o **artesunato** que es hidrosoluble, el éter metílico o **arteméter** que es liposoluble y el éter etílico o **arteéter.** Los dos primeros compuestos se transforman también en el organismo en dihidroartemisinina.

2. Mecanismo de acción y actividad antimalárica

Su actividad antimalárica se debe a la rotura del puente de peróxido, provocada por Fe, y a la consiguiente producción de radicales libres orgánicos. La artemisinina interactúa con el hemo de los parásitos, actuando el Fe del hemo como catalizador. Los radicales libres se fijan des-

pués a las proteínas de membrana y se producen radicales alquilo que terminan por destruir el parásito. *In vitro* se detectan cambios estructurales a las 2 horas de entrar en contacto la artemisinina o sus derivados, siendo más apreciables aún en la etapa de trofozocito y en la fase temprana de esquizonte. La inhibición del crecimiento se aprecia ya a las 4-5 horas, algo más tarde que con cloroquina.

La artemisinina y sus derivados son los productos antimaláricos de más rápida acción. Tanto *in vitro* como *in vivo* actúan contra las diversas formas de *Plasmodium* y muy especialmente frente al *P. falciparum* resistente a cloroquina, mefloquina o fármacos múltiples, siendo el arteméter y la dihidroartemisinina más activos que el producto original. Tanto en la malaria grave como en la no complicada consiguen alivio rápido de la fiebre y una pronta limpieza de los parásitos. Tienen también alguna actividad gametocida, pero no frente a esporozoitos. La capacidad de matar con rapidez los parásitos puede explicar su capacidad para impedir el desarrollo de los gametocitos.

No se ha descrito todavía desarrollo de resistencias. El uso sistemático de estos productos ha contribuido a reducir drásticamente la incidencia de malaria en el sudeste asiático (Tailandia y Vietnam).

3. Características farmacocinéticas

La artemisinina se absorbe de forma incompleta por vía oral, con una biodisponibilidad del 32 %. Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria. Se metaboliza casi en su totalidad en dihidroartemisinina, activa, y otros cuatro metabolitos inactivos. Es eliminada con rapidez, mostrando una semivida de eliminación de 2-4 horas. Por vía rectal son más lentas la absorción y la eliminación.

Como ya se ha explicado, tanto el artesunato como el arteméter originan por metabolismo la dihidroartemisinina. La semivida de estos dos productos es corta, pero la del metabolito es más larga cuando aparece como producto derivado que cuando se emplea sola. El arteméter tiene una semivida muy prolongada (20-70 horas).

4. Reacciones adversas

En conjunto, la toxicidad de todos estos componentes es inferior a la de la cloroquina y a veces resulta difícil diferenciarla de los síntomas de la propia malaria. A dosis altas se aprecia una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. No se han observado malformaciones congénitas en los hijos de madres que tomaron los productos durante el embarazo. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que niños con malaria cerebral que recibieron arteméter presentaron mayor número de convulsiones y tardaron más en recuperarse del coma que otro que recibió quinina.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se recomienda en las distintas formas de malaria, incluida la multirresistente y las formas graves. En caso de monoterapia, el curso debe ser de 5 días como mínimo. Se recomienda combinarla con mefloquina, a las dosis y pautas expuestas en la tabla 73-3.

BIBLIOGRAFÍA

Barradell LB, Fitton A. Artesunate: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. *Drugs* 1995; 50: 714-741.

Bryson HM, Goa KL. Halofantrine: a review of its antimalarial activity pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 43: 236-258.

Cook GC. Leishmaniasis: some recent developments in chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 327-330.

De Vries PJ, Dien TK. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs* 1996; 52: 818-836.

Gascón J, Bada JL. Resistencias del paludismo a los antipalúdicos: problemas que plantea. *Medicine,* 4.ª ed. 1986; 72: 35-42.

Goa KL, Campoli-Richards DM. Pentamidine isethionate: A review of its antiprotozoal activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Drugs* 1987; 33: 242-258.

Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1488-1494.

Hoffman SL. Artemether in severe malaria. Still too many deaths. *N Engl J Med* 1996; 335: 124-125.

James DH, Gilles HM. *Human antiparasitic drugs: Pharmacology and usage.* Nueva York: John Wiley, 1985.

Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1178-1183.

McCabe RE, Oster S. Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis. *Drugs* 1989; 38: 973-987.

Molavi A, LeFrock JL, Prince RA. Metronidazole. *Med Clin North Am* 1982; 66: 121-133.

Palmer KJ, Holliday SM, Brodden RN. Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 430-475.

Pepin J, Milrod F. The treatment of human african trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1994; 33: 1-47.

Ralph ED. Clinical pharmacokinetics of metronidazole. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 43-62.

Smith D, Gazzard B. Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Drugs* 1991; 42: 628-639.

The Medical Letter. Drugs for parasitic infections, 1994; 35: 111-122.

Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* 1990; 40: 176-202.

White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800-806.

74

Fármacos antiparasitarios II. Helmintos y artrópodos

J. Flórez

I. INFECCIONES POR HELMINTOS

Los helmintos que infectan a la especie humana se dividen en dos *phyla: a)* nematelmintos que incluyen la clase *Nematoda* o gusanos cilíndricos, no segmentados y con sexos separados, y *b)* platelmintos, gusanos planos, segmentados o no; a su vez, éstos se dividen en dos clases: *Cestodes,* segmentados y hermafroditas, y *Trematodes,* no segmentados, hermafroditas o bisexuados.

A. INFECCIONES POR NEMATODOS

1. Clasificación

Este *phylum* se divide en dos grandes clases según que los gusanos poseen quimiorreceptores caudales o fásmides: *Phasmidia* y *Aphasmidia.* Desde el punto de vista clínico-terapéutico resulta más práctico dividirlo, atendiendo a la localización de su parasitismo, en dos grupos: *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en sangre y tejidos.

En la tabla 74-1 se indican las principales infecciones producidas por los nematodos y se señalan los fármacos utilizables en cada una de ellas. A continuación se describen las propiedades de estos fármacos.

2. Benzimidazoles

Son antihelmínticos de amplio espectro que poseen un anillo bicíclico en que el benzeno se fusiona a la posición 4 y 5 del imidazol (fig. 74-1). En general son poco hidrosolubles y por ello se absorben irregularmente en el tracto gastrointestinal; de ahí que sirvan sobre todo para las infecciones helmínticas intestinales. Aunque alteran diversas reacciones bioquímicas del gusano, incluida la captación de glucosa, su acción principal parece que se ejerce mediente una interacción con la tubulina, proteína del citosqueleto, inhibiendo de ese modo la polimerización necesaria para la formación de microtúbulos. Como consecuencia, provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos. Su selectividad de acción se basa en la especial afinidad por la tubulina del parásito frente a la de las células mamíferas; por ello muestran, en general, poca toxicidad.

Los benzimidazoles más utilizados en las diversas infecciones helmínticas son el **mebendazol** y el **albendazol;** en menor grado, por su menor eficacia o su mayor toxicidad, el **tiabendazol,** el **flubendazol** y el **triclabendazol.**

2.1. Mebendazol

Es un antihelmíntico de amplio espectro (fig. 74-1), de elección en infecciones por *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus;* puede ser un tratamiento alternativo a dosis altas en infecciones por *Toxocara, Trichinella spiralis, O. volvulus* y en el cestodo *Echinococcus granulosus* (v. más adelante). En la tricuriasis y la uncinariasis se alcanzan curaciones hasta del 95 % con dosis repetidas; en la enterobiasis, una dosis única llega a producir curación en el 90-100 % de los casos; en las ascariasis intensas el mebendazol puede provocar migración de los gusanos hacia la boca, por lo que se prefiere el pirantel que, además, exige sólo una dosis. Debido a este espectro, resulta particularmente útil en infecciones mixtas.

Se absorbe muy escasamente en el tracto gastrointestinal y lo poco que se absorbe muestra una biodisponibilidad pequeña, debido a que sufre una intensa eliminación de primer paso en el hígado (80 %); la absorción aumenta con la comida. Tras la administración crónica, las concentraciones plasmáticas aumentan; el mebendazol absorbido se une intensamente a proteínas (95 %), se metaboliza parcialmente en el hígado y es excretado, tanto en forma activa como metabolizada, por orina. La semivida plasmática es de 1,5-5,5 horas y aumenta en caso de insuficiencia hepática.

Las reacciones adversas son escasas y de poca intensidad; a veces produce molestias gastrointestinales, picor, erupción dérmica y fiebre. Con dosis altas, como las utilizadas en la triquinosis y el quiste hidatídico, puede provocar neutropenia reversible, alopecia, reacciones alérgicas y aumento de las enzimas hepáticas. Facilita la secreción de insulina, por lo que puede potenciar la hipoglucemia causada por insulina e hipoglucemiantes orales. Produce teratogenia en ratas, pero no en otras especies animales; se recomienda limitar su uso en embarazadas durante el primer trimestre; sin embargo, cuando

Tabla 74-1. Infecciones producidas por nematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
a) Lombrices humanas		
Ascaris lumbricoides	Mebendazol o albendazol	Piperazina o pirantel
Enterobius vermicularis (oxiuro)	Mebendazol o albendazol	Pirantel o piperazina
Trichuris trichiura	Mebendazol o albendazol	
b) Uncinariasis		
Ancylostoma duodenale	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
Necator americanus	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
c) Estrongiloidiasis (diarrea de Cochinchina)		
Strongyloides stercoralis	Tiabendazol	Cambendazol, ivermectina o albendazol
De localización tisular		
a) Larva migratoria cutánea		
Ancylostoma braziliense	Tiabendazol	
b) Larva migratoria visceral		
Toxocara canis y *T. cati*	Mebendazol o tiabendazol + corticosteroides	Dietilcarbamazina o ivermectina
c) Triquinosis		
Trichinella spiralis	Tiabendazol + corticosteroides Mebendazol	Mebendazol o pirantel
d) Filariasis		
Onchocerca volvulus	Ivermectina	Dietilcarbamazina o mebendazol
Filariasis linfática		
Wuchereria bancrofti y *W. malayi*	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Otras filariasis		
Dipetalonema perstans	Mebendazol o ivermectina	
Mansonella ozzardi	Ivermectina	
Loa loa	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Dracunculus medinensis	Metronidazol	Tiabendazol o mebendazol

se ha utilizado, no se han comprobado efectos teratógenos en mayor proporción que en el resto de la población.

En la uncinariasis, la ascariasis y la tricuriasis suele bastar una tanda de 100 mg, mañana y tarde, durante 3 días seguidos, tanto para adultos como para niños; en las enterobiasis (oxiuros) basta incluso una sola dosis. Si no se alcanza la curación con esta terapéutica inicial, se debe repetir una segunda tanda 2 semanas después.

En las triquinosis, 200-400 mg, 3 veces al día durante 3 días; después 400-500 mg, 3 veces al día durante 10 días.

En el quiste hidatídico se requieren concentraciones tisulares altas, por lo que es preferible restringirlo a los casos graves. La dosis es de 40-50 mg/kg/día repartidos en 4 tomas diarias durante 3-9 meses, con el fin de reducir el tamaño del quiste; después de la operación y si ha habido esparcimiento de quistes, se puede dar la misma dosis durante 3 semanas. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis hasta 200 mg/kg/día, con el fin de alcanzar concentraciones de 80 ng/ml.

2.2. *Albendazol*

Es un congénere del mebendazol que, como él, posee actividad nematocida y cestocida. Aunque también se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y su actividad antihelmíntica es ejercida principalmente en dicho tracto, llega a alcanzar concentraciones plasmáticas 15-50 veces superiores a las del mebendazol y, por consiguiente, en el líquido quístico de una hidátide; por esta razón puede ejercer mayor acción letal en la hidatidosis.

Se metaboliza con rapidez en el hígado y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, mantiene actividad antihelmíntica.

A las dosis utilizadas en las infecciones por nematodos, sus reacciones adversas son muy escasas, en su mayoría gastrointestinales. Con dosis múltiples y tratamientos prolongados puede causar trastorno hepático, leucopenia y alopecia. Es teratógeno en animales, por lo que es mejor evitarlo durante el primer trimestre del embarazo.

En dosis única de 400 mg es eficaz frente a *A. lumbricoides.* A dosis única, parece que consigue mayores tasas de curación que dosis únicas de mebendazol en infecciones por lombrices y tricuriasis, si bien se puede repetir durante 3 días en infecciones graves. En la estrongiloidiosis no complicada, 300 mg dos veces al día durante 3 días. En dosis múltiples y tratamientos más prolongados es también eficaz en estrongiloidiasis, capi-

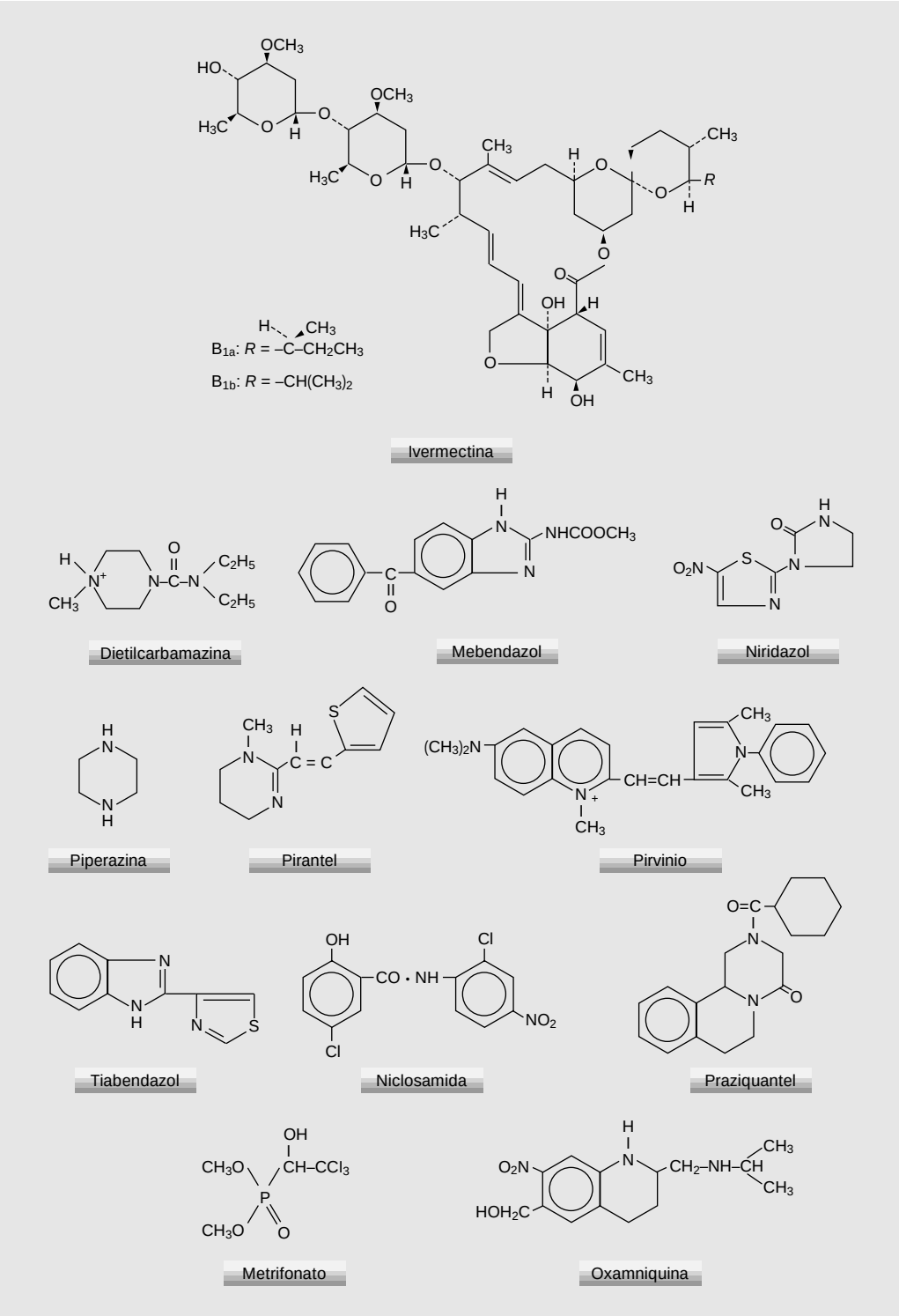


Fig. 74-1. Estructura química de fármacos antihelmínticos.

lariasis intestinal, teniasis, cisticercosis, hidatidosis quística y alveolar, larva migratoria cutánea y visceral, clonorquiasis y triquinosis (tablas 74-1 y 74-2); por ejemplo, en las equinococosis se emplea la dosis de 400 mg, dos veces al día durante 28 días, repitiendo la tanda si es necesario.

2.3. Tiabendazol

Es otro benzimidazol (fig. 74-1) que muestra extraordinaria potencia y gran selectividad frente a varios helmintos. Es fármaco de elección en infecciones por *Strongyloides stercoralis,* en las que se alcanzan cura-

ciones del 100 %; es también de elección, por vía oral y tópica, en la larva *migrans* cutánea producida por *Ancylostoma braziliense,* y por vía oral en la larva migratoria visceral ocasionada por *Toxocara canis* y *T. cati.* Finalmente, es útil frente a larvas en desarrollo y migratorias de *Trichinella spiralis,* así como en las hembras adultas; en cambio, es ineficaz frente a los quistes. Aunque hay otros fármacos mucho más inocuos, el tiabendazol es útil en las infecciones por *Ascaris, Enterobius* y en uncinariasis.

Inhibe la enzima fumarato-reductasa, que es específica de las mitocondrias de algunos helmintos. En el caso de *Strongyloides* puede inhibir el ensamblaje de microtúbulos, impidiendo así la liberación de acetilcolina, y provocando el desalojo de los gusanos.

Se absorbe muy bien y con rapidez en el tubo digestivo (90 %) con una $t_{máx}$ de 1 hora. Es metabolizado casi en su totalidad por hidroxilación y ulterior conjugación con glucuronato y sulfato, siendo excretados los metabolitos por orina en 24 horas. Su $t_{1/2}$ es de 1,2 hora.

Las reacciones adversas son relativamente numerosas y molestas. Las más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, mareo y somnolencia; otras menos comunes son diarrea, fiebre, dolor epigástrico, escalofríos, enrojecimiento de la piel, angioedema, prurito, letargia, erupciones y cefaleas. Pueden aparecer en ocasiones zumbidos de oídos, congestión conjuntival, borrosidad de la visión, síncope, reacciones anafilácticas, hormigueo, leucopenia, linfadenopatías, enuresis, hiperglucemia, disfunción hepática, xantopsia, cristaluria y hematuria. Se han descrito casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

En las estrongiloidiasis, 25 mg/kg 2 veces al día (máximo 3 g/día) durante 2 días. En las infecciones diseminadas (síndrome de hiperinfección), que afectan sobre todo a enfermos inmunodeprimidos, debe mantenerse el tratamiento durante 5 días por lo menos.

En la larva migratoria cutánea se administra en aplicación tópica, a menos que las lesiones estén muy diseminadas, en cuyo caso se da por vía oral a la dosis antes prescrita, durante 2-5 días. La misma dosis sirve para la larva migratoria visceral y para la triquinosis; es frecuente en estos casos tener que recurrir a los corticosteroides para mitigar las reacciones.

Su eficacia en el tratamiento de las diversas formas de lombrices permite utilizarlo en infecciones múltiples.

3. Dietilcarbamazina

Es un fármaco con especial actividad en las filariasis (fig. 74-1); destruye las microfilarias de *Wuchereria bancrofti* y *W. malayi, Loa loa, Dipetalonema perstans* y *Onchocerca volvulus.* A grandes dosis, administradas durante períodos prolongados, mata también las formas adultas, excepto en el caso de *O. volvulus* que debe ser tratado con ivermectina o mediante intervención quirúrgica.

La dietilcarbamazina provoca parálisis e inmovilización de las microfilarias, favoreciendo su desplazamiento del sitio de fijación; además, modifica sus membranas, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis por parte del sistema de monocitos tisulares. De hecho, el fármaco es activo *in vivo,* pero no *in vitro;* ello significa que es necesaria la acción de algún factor desencadenado por la interacción entre fármaco, parásito y paciente; en cualquier caso este factor no parece que sea de carácter inmunitario y puede implicar la participación de radicales libres e inhibición del metabolismo del ácido araquidónico.

El metabolismo es del 50 % y el resto se excreta por el riñón, por lo que su excreción disminuye en caso de insuficiencia renal.

Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 1-2 horas y una semivida plasmática de 8-12 horas. Se metaboliza con rapidez en el 70 % como mínimo, eliminándose los metabolitos por orina.

Son de dos tipos: las debidas directamente al fármaco, que son frecuentes, pero leves, y las secundarias a la destrucción de las filarias y liberación de sus productos. Entre las primeras se incluyen malestar, cefalea, dolor articular, anorexia y náuseas. Entre las segundas destacan las debidas al tratamiento de *O. volvulus* y *Loa loa.* En la oncocercosis, a las 16 horas de iniciado el tratamiento aparecen erupciones, intenso picor, linfangitis y adenitis, hiperpirexia y taquicardia; estos síntomas ceden en 3-7 días, a partir de los cuales se puede aumentar la dosis. Pueden aparecer complicaciones oculares: queratitis *punctata,* uveítis, atrofia pigmentaria de la retina y coriorretinitis. En *Loa loa,* los síntomas suelen ser más moderados, aunque a veces surge una encefalopatía alérgica. Estas reacciones pueden ser controladas con corticoides, al menos parcialmente. No es teratógena, pero puede facilitar el aborto, por lo que no debe ser utilizada en el embarazo salvo fuerza mayor.

Para evitar o reducir la aparición de reacciones alérgicas, en especial en las formas oculares de la oncocercosis, conviene empezar con dosis pequeñas, aumentándolas gradualmente, y asociar, si es necesario, antihistamínicos y corticoides (p. ej., dexametasona, 2-4 mg, 2 veces al día).

En las infecciones producidas por *W. bancrofti, W. malayi, Loa loa, B. timori* y *D. perstans,* en adultos, 50 mg el primer día, 50 mg 3 veces el segundo, 100 mg 3 veces el tercero, y 2 mg/kg 3 veces al día en los días 4-21; en niños, se empieza con la mitad de la dosis hasta llegar a los 2 mg/kg en los días 4 a 21.

En las oncocercosis por *O. volvulus,* el fármaco de elección es la ivermectina; si hay que dar dietilcarbamazina, la dosis en adultos es 25 mg/día los primeros 3 días, 50 mg/día los 5 siguientes, 100 mg/día los 3 siguientes y 150 mg/día durante 2-3 semanas; en niños, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg en los períodos antes indicados y 2 mg/kg durante 2-3 semanas. En cuanto a la dosis de la suramina en las infecciones por filarias adultas hembras de *O. volvulus,* véase el capítulo 73.

4. Ivermectina

La ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B_{1a} y B_{1b}, que son lactonas monocíclicas producidas por el *Streptomyces avermitilis* (fig. 74-1). Como fármaco antifilárico ha sido ampliamente empleada en medicina veterinaria y en la actualidad es reconocida su eficacia en la filariasis humana.

Es microfilaricida frente a *O. volvulus,* siendo el fármaco de elección hoy día en las infecciones dérmicas y oculares, ya que una sola dosis es tan eficaz o más que la complicada dosificación de la dietilcarbamazina, que además es más tóxica. Muestra también eficacia en la filariasis linfática y frente a *Strongyloides stercoralis.* Tiene también poderosa actividad microfilaricida frente a *W. bancrofti, B. malayi, L. loa* y *Mansonella ozzardi,* si bien no llega a matar las formas adultas. Es eficaz igualmente frente a *S. stercolaris,* incluso en pacientes inmunodeficientes, en la larva migratoria cutánea, en *A. lumbricoides* y, en menor grado, en *T. trichiura* y *E. vermicularis.*

Provoca un incremento de la entrada de iones cargados negativamente, sobre todo Cl^-, que producen hiperpolarización y parálisis muscular. Contra lo que se pensaba, la facilitación de la entrada de Cl^- es a través de canales independientes del receptor GABA.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 horas. Es metabolizada ampliamente y su semivida es de unas 12 horas; apenas es excretada por orina. Pasa a la leche materna.

Puede provocar hipotensión ortostática, que se ha relacionado con el número de microfilarias eliminadas. Puede producir prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias, efectos que también pueden considerarse reacciones alérgicas a las filarias destruidas. Todas estas reacciones son menos graves que las producidas por dietilcarbamazina.

La indicación principal es la oncocercosis ocular y dérmica; se administra en dosis única por vía oral, 150 μg/kg, repitiendo el tratamiento al cabo de un año. En la actualidad se está utilizando en los programas de quimioterapia masiva en las zonas endémicas.

5. Niridazol

Es un nitrotiazol (fig. 74-1), con un espectro amplio que abarca protozoos (amebas), helmintos (nematodos: *Dracunculus medinensis;* trematodos: *Schistosoma japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum)* y bacterias anaerobias. Es de elección en el tratamiento de las dirofilariasis producidas por *D. medinensis* (tabla 74-1), y moderadamente eficaz en la esquistosomiasis causadas por los gérmenes antes citados.

La acción antiparasitaria exige la reducción enzimática previa del grupo nitro por parte del microorganismo. Sin embargo, se piensa que parte de su acción beneficiosa en las parasitosis se debe a la formación de un metabolito capaz de reducir la inflamación secundaria de la piel y de suprimir las reacciones inmunológicas mediadas por células.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma completa, pero muy lenta ($t_{máx}$ de 6 horas) y está sometido a intenso fenómeno de primer paso; por ello, su concentración plasmática es baja y la de sus metabolitos es alta. Alcanza mayor concentración en la vena porta, que es donde se acantonan los *Schistosomas* sensibles al fármaco. Los metabolitos se eliminan lentamente por orina, a la que confieren un color oscuro.

Las reacciones adversas son menos frecuentes en niños que en adultos. Produce molestias gastrointestinales inespecíficas, pero su toxicidad peculiar es neurológica: insomnio, ansiedad, confusión, agitación, alucinaciones y convulsiones. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática. Puede alterar la onda T del ECG. En enfermos con deficiencia de G-6-PD produce hemólisis.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes hepáticos, epilépticos y neuropsiquiátricos. La posibilidad de que sea teratógeno y carcinógeno está todavía en estudio.

Se da en las dirofilariasis por *D. medinensis* y en las esquistosomiasis a la dosis de 25 mg/kg/día (máximo de 1,5 g) divididos en 2 dosis, durante 5-10 días.

6. Piperazina

Su eficacia principal es frente a *Ascaris y Enterobius,* si bien ha quedado en un segundo plano porque el mebendazol y el pirantel son más eficaces e inocuos. Produce parálisis flácida del *Ascaris* por bloqueo de su respuesta a la acetilcolina; el gusano es eliminado por los movimientos peristálticos.

Se absorbe bien por vía oral; es metabolizada en el 25 % y el resto se elimina sin modificar por orina.

En la especie humana se requieren dosis muy elevadas para producir parálisis. Puede provocar molestias gastrointestinales y reacciones alérgicas. En pacientes epilépticos puede exacerbar las crisis. No se aprecian efectos teratógenos. En enfermos renales es mejor no utilizarla por el peligro de acumulación.

La dosis en las ascariasis es de 75 mg/kg (máximo: 3,5 g) una vez al día durante 2 días seguidos. En las enterobiasis, 64 mg/kg (máximo: 2,5 g) una vez al día durante 7 días. Puede repetirse la tanda después de un intervalo de una semana.

7. Pirantel-pamoato

Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Ascaris* y *Enterobius* en las que consigue curaciones del 90-100 % con una sola dosis (fig. 74-1); también es muy útil en las *uncinariasis,* en las que obtiene curaciones en el 50-90 % de *N. americanus* y en más del 90 % de *A. duodenale.* Un análogo, el **oxantel,** es eficaz frente a *T. trichiura.*

Su acción es opuesta a la de la pirenzepina. Ejerce una acción nicotínica que se manifiesta en despolarización mantenida y parálisis espástica de los gusanos, que son eliminados del intestino por peristaltismo.

Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal; sólo el 15 % se elimina por orina de forma activa y metabolizada.

Puede ocasionar algunas molestias digestivas, anorexia, mareos, náuseas y alguna erupción. Puede producir aumento de transaminasas.

En la ascariasis y la enterobiasis se administra una dosis única de 11 mg/kg (máximo: 1 g) para niños y adultos. En las uncinariasis, la misma dosis durante 3 días. Si es preciso, se puede repetir el tratamiento un més después.

8. Pirvinio-pamoato

Ha quedado relegado a un segundo plano en el tratamiento de los oxiuros (fig. 74-1). Una sola dosis produce curaciones en el 96 %, pero como es frecuente la reinfección, es conveniente dar una segunda dosis a las 2-3 semanas de la primera.

Se absorbe muy poco en el tubo digestivo, por lo que se elimina por las heces, que quedan teñidas. Puede producir náuseas, vómitos, dolores cólicos y fotosensibilidad. La dosis única es de 5 mg/kg, repetida a las 2-3 semanas.

Tabla 74-2. Infecciones producidas por cestodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
Taenia saginata	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Taenia solium	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Diphyllobothrium latum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Hymenolepis nana	Praziquantel	Niclosamida o paromomicina
Dipylidium caninum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
De localización tisular		
Cysticercus cellulosae	Praziquantel o mebendazol	Albendazol
Echinococcus granulosus	Cirugía	Albendazol
Echinococcus multilocularis		Albendazol

B. INFECCIONES POR CESTODOS

1. Clasificación

Desde el punto de vista clínico-terapéutico es útil, también en este caso, dividir a los cestodos según la localización de la lesión en dos grupos (tabla 74-2): *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en sangre y tejidos.

2. Niclosamida

Es el fármaco de elección en las cestodiasis de localización intestinal producidas por *Taenia saginata* y *T. solium, Diphyllobothrium latum* y *Dipylidium caninum;* aunque también es muy eficaz frente a *Hymenolepis nana,* ocupa un segundo lugar porque el praziquantel requiere una sola dosis (fig. 74-1).

Inhibe la fosforilación anaerobia del ADP que se lleva a cabo en las mitocondrias de los cestodos, un proceso que produce energía y depende de la capacidad de fijar CO_2.

No se absorbe en el tracto gastrointestinal; se elimina por heces.

Muy rara vez puede producir alguna molestia gastrointestinal.

Se utiliza en todas las infecciones por cestodos de localización intestinal; no es necesario utilizar un laxante con excepción de las infecciones por *T. solium,* para evitar que la siguiente liberación de huevos pueda originar una cisticercosis. Para todos los casos excepto *H. nana,* basta una sola dosis de 2 g en los adultos, 1,5 g para niños de más de 34 kg, y 1 g para niños de 11 a 34 kg. En las infecciones por *H. nana* se administra durante 5 días seguidos.

3. Praziquantel

Es una pirazinoisoquinolina (fig. 74-1) que posee un espectro muy amplio, tanto frente a cestodos como trematodos (v. más adelante). Entre los primeros, ataca *T. solium, T. saginata, D. latum, H. nana* y *D. caninum,* así como en la cisticercosis producida tras la migración de *T. solium.* Entre los trematodos, actúa contra todos los *Schistosomas, Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Fasciola hepatica, Paragonimus westermani, Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokoganrai.*

En su mecanismo de acción destaca su especificidad por actuar contra los gusanos; aumenta la permeabilidad de membranas de las células helmínticas para el paso de iones monovalentes y bivalentes, destacando el calcio entre estos últimos. Sin embargo, esta acción no basta para explicar los complejos efectos sobre los helmintos. A concentraciones pequeñas aumenta la actividad muscular, que termina en contracción y parálisis espástica; con ello, el gusano pierde su capacidad de agarrarse a las paredes del intestino o de los vasos. A mayores concentraciones, el praziquantel provoca modificaciones en los tegumentos del gusano, en forma de vacuolización y vesiculación, que terminan por permitir la fagocitación y desintegración del gusano.

Aunque se absorbe por vía oral en el 80 %, sufre un intenso fenómeno de primer paso por hidroxilación hepática; el $t_{máx}$ es de 1 hora y la semivida plasmática de 0,8-1,5 horas. Se desconoce la actividad antihelmíntica de sus metabolitos, cuya semivida es de 4-5 horas, siendo eliminados por orina. Pasa en el 10-20 % la barrera hematoencefálica y pasa también a la leche, donde la concentración llega a ser el 25 % de la plasmática.

Las reacciones adversas suelen guardar relación con la dosis. Pueden aparecer cierto malestar, cefalea, mareo y molestias digestivas, en general ligeras. Con menor frecuencia produce cansancio, diarrea, urticaria, prurito, sudor, erupción y ligero aumento de transaminasas que es reversible. Dada su similitud estructural con los ansiolíticos, aparece somnolencia con cierta frecuencia.

Los enfermos con neurocisticercosis presentan un síndrome caracterizado por cefalea, hipertermia, hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis, como reacción local inflamatoria frente a los organismos muertos.

En las teniasis y las difilobotriasis, se emplean 10-20 mg/kg en una sola toma; en la himenolepiasis, 15-

25 mg/kg en una toma. En la cisticercosis, 50 mg/kg/día divididos en 3 dosis durante 14 días; si hay complicación neurológica, conviene asociar corticoides (prednisona, 30-40 mg/día). Puede ser necesario repetir otra tanda entre los 3 y los 6 meses.

En las esquistosomiasis o bilharziasis se emplean 40 mg/kg en una sola dosis en el caso de *S. haematobium* y *S. mansoni,* y 40-60 mg/kg divididos en 3 dosis para *S. japonicum* y *S. mekongi.* En las fascioliasis y fasciolopsiasis, 75 mg/kg divididos en 3 dosis durante un solo día; en la paragonimiasis, la misma dosis durante 1-2 días; en la clonorquiasis y la opistorquiasis, la misma dosis durante 1-3 días, pudiendo repetirse la tanda si es necesario.

4. Albendazol

Su eficacia y propiedades son expuestas en I, A, 2.2.

C. INFECCIONES POR TREMATODOS

1. Clasificación

Los trematodos o distomas patógenos para la especie humana se encuentran señalados en la tabla 74-3. La clínica depende, fundamentalmente, del lugar de penetración y acantonamiento del parásito. El **praziquantel,** descrito en el apartado anterior, muestra un espectro muy amplio, por cuanto es activo frente a todos los trematodos patógenos (tabla 74-3). A continuación se describen otros fármacos utilizables como alternativa del praziquantel. El **niridazol** se describe en I, A, 5.

2. Bitionol

Producido inicialmente como bactericida frente a cocos grampositivos, se utilizó en forma tópica, pero fue abandonado por las reacciones de fotosensibilidad. En la actualidad se emplea como alternativa en el tratamiento de *Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica.* En las paragonimiasis se usa a la dosis de 30-50 mg/kg por vía oral, en días alternos hasta un total de 10-15 días. En las fascioliasis, 3 g/día por vía oral en días alternos hasta un total de 15 días.

Provoca molestias gastrointestinales de diverso tipo, mareo, cefalea y erupciones cutáneas. En aplicación tópica provoca con frecuencia fotosensibilidad. Rara vez puede producir leucopenia y hepatitis tóxica.

3. Metrifonato

Es un compuesto organofosforado (fig. 74-1) que inhibe la colinesterasa (v. cap. 13, II, B). Utilizado inicialmente como insecticida, mostró actividad antihelmíntica; aunque *in vitro* resulta equipotente frente a *Schistosoma mansoni* y *S. haematobium,* en la clínica es eficaz sólo contra el *S. haematobium,* quizá por su localización en el plexo vesical. Se piensa que la actividad antihelmíntica es consecuencia de la anticolinesterásica, produciendo parálisis de la musculatura del gusano.

El metrifonato se absorbe bien por vía oral, transformándose en el organismo en **diclorvos,** metabolito activo. El $t_{máx}$ de ambos compuestos, tras administración de metrifonato, es de 1 hora y su semivida de 1,5 hora. El diclorvos es inactivado posteriormente en el plasma por esterasas.

Las reacciones adversas, en general, son ligeras y pasajeras: molestias abdominales, debilidad, cefalea, vértigo o mareo. La actividad colinesterásica del plasma desciende intensamente, por lo que debe evitarse el metrifonato en enfermedades en las que ya esté descendida (variantes genéticas, ambientes en los que se empleen abundantemente los organofosforados como insecticidas).

Se emplea como alternativa del praziquantel en la infección por *S. haematobium;* la dosis es de 5-15 mg/kg cada 2 semanas, por un total de 3 dosis.

4. Oxamniquina

Es un derivado tetrahidroquinolínico que se produce por hidroxilación bacteriana de su precursor sintético, de gran eficacia frente a *Schistosoma mansoni;* ha logrado curaciones del 100 % en Brasil y del 90-100 % en África. Se desconoce su mecanismo de acción.

Se absorbe bien por vía gastrointestinal aunque sufre intensa metabolización y fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de unas 3 horas; la semivida de eliminación es de 1,5-2 horas. Se metaboliza en su mayor parte en productos inactivados que se eliminan por orina.

Puede provocar mareo, somnolencia, molestias digestivas, fiebre, eosinofilia, infiltrados pulmonares, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas, alucinaciones y convulsiones en enfermos predispuestos (epilépticos).

Se utiliza por vía oral en el tratamiento de la infección por *S. mansoni.* En el continente americano, 15 mg/kg en una sola dosis después de la comida o poco antes de acostarse para reducir los efectos secundarios. En África, 15 mg/kg 2 veces al día durante 2 días.

II. INFESTACIONES POR ARTRÓPODOS

1. Principios generales

Los artrópodos que parasitan al ser humano son dos: un ácaro conocido comúnmente como garrapata *(Sarcoptes scabiei),* productor de la *sarna,* y unos insectos sin

Tabla 74-3. Infecciones producidas por trematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
Schistosoma haematobium	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum y *S. mekongi*	Praziquantel	Niridazol, tartrato de antimonio y potasio
Schistosoma intercalatum	Praziquantel	Niridazol
Clonorchis sinensis y *Opisthorchis viverrini*	Praziquantel	
Fasciola hepatica	Praziquantel	Bitionol
Paragonimus westermani	Praziquantel	Bitionol
Fasciolopsis buski	Praziquantel	Tetracloroetileno

alas denominados *Pediculus* (piojo) que causan las *pediculosis.* El tratamiento exige un diagnóstico exacto.

La sarna se transmite mediante contacto piel a piel, en general prolongado y no necesariamente sexual. Son característicos el picor y la existencia de tunelillos o surcos creados por el ácaro en la piel, pero pueden no ser aparentes. Es preciso saber establecer el diagnóstico diferencial y, en último término, identificar el ácaro.

En el hombre, las pediculosis están causadas por tres tipos de piojos: *Phthirus pubis* (ladillas) que infestan inicialmente la piel y el pelo del pubis, *Pediculus humanus* (variedad *corporis* o *vestimenti),* que habita en los vestidos e infestan el tronco y extremidades para alimentarse, y *Pediculus humanus* (variedad *capitis)* que afecta el cuero cabelludo. En las viviendas con buenas condiciones higiénicas, las dos primeras infestaciones son poco comunes; sin embargo, las infestaciones por *P. capitis* no respetan el estado socioeconómico de la familia y ni siquiera los lavados regulares de cuerpo y cabeza evitan que aparezca subrepticiamente, en general a través de los niños, en forma de liendres o piojos, de ahí que se requieran medidas especiales de lavado en áreas o en épocas en que el piojo extienda el contagio.

El *P. pubis* se transmite casi siempre por contacto sexual; los niños lo adquieren si duermen con uno de los padres infectados. El *P. corporis* se transmite por contacto de vestidos o de ropa de cama. El *P. capitis* salta de una cabeza a otra, de ahí que su transmisión sea mayor en comunidades de mucha gente o por el uso de peines o gorros de personas infestadas.

El tratamiento de piojos y ladillas es similar, porque ambos viven directamente sobre el paciente; es diferente para *P. corporis* porque viven y ponen sus huevos en los vestidos y sólo utilizan el cuerpo humano para nutrirse.

2. Piretrinas

Son productos naturales que se obtienen de las flores de la planta *Chrysanthemum cinerariae folium;* contienen no menos del 1 % de piretrinas, de las cuales la mitad por lo menos es piretrina I. La actividad insecticida de la flor del *Piretrum* se debe a dos grupos de ésteres. Un grupo consta de piretrina I y cinerina I, las cuales poseen el ácido crisantémico en su porción ácida. El segundo grupo de ésteres consta de piretrina II y cinerina II, que contienen ácido pirétrico como componente ácido.

El *Piretrum* es tóxico para muchos insectos y actúa por contacto; de hecho, es más rápido que el dicofano o el lindano. Sin embargo, su acción es relativamente corta, debido a la biotransformación por hidrólisis y por hidroxilación que sufre en el insecto. La acción de las piretrinas suele prolongarse mediante la adición de un inhibidor enzimático, el **butóxido de piperonilo** y el **bucarpolato.** El butóxido de piperonilo, además de inhibir la degradación de las piretrinas, tiene por sí mismo acción acaricida y cierta actividad insecticida; en conjunto, potencia la acción de las piretrinas. De hecho, los preparados comerciales de piretrinas contienen a menudo asociado el butóxido de piperonilo al extracto de *piretrum* o algún derivado de piretrina.

Las piretrinas que se emplean contra la pediculosis son: **fenotrina** o **sumitrina, bioaletrina** (con butóxido de piperonilo), **tetrametrina** o **neopinamín** (con butóxido de piperonilo) y **permetrina.** La tetrametrina al parecer actúa algo más rápidamente.

La toxicidad es escasa; pueden ser irritantes sobre los ojos y la mucosa. Se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad.

Se emplean sólo para uso externo, en forma de champúes, lociones o aerosoles; es preciso que actúen durante varios minutos, limpiándolos después con otro champú y aclarando bien con agua caliente. Las liendres deben ser extirpadas con un peine de puntas finas y con pinzas. Conviene repetir la limpieza 7 días después. La **permetrina** al 5 % en aplicación única sirve también para el tratamiento de la sarna (infecciones por *S. scabiei).* Para esta última, se requiere una aplicación en masaje, de la cabeza a los pies, dejándolo durante 8-14 horas antes de aclarar. Puede producir picor, edema y eritema, escozor y parestesias.

3. Mesulfeno

Es el 2,7-dimetiltiantreno, que tiene propiedades parasiticidas y antipruríticas. Se emplea en las pediculosis, el acné, la seborrea y la sarna. Se debe aplicar diariamente durante 3 días sobre la zona afectada, frotando con fuerza, para lavar después con agua caliente. Se han descrito algunos casos de sensibilización.

4. Lindano

Es el isómero γ del hexacloruro de benceno o **hexaclorociclohexano.** Es el fármaco de elección para el tratamiento de la sarna, por cuanto basta una sola aplicación; es también útil para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza y el pubis, y tiene cierta acción ovicida. Por su liposolubilidad penetra en los parásitos y paraliza su sistema nervioso.

Deben guardarse ciertas precauciones en su uso, debido a su toxicidad potencial. Se absorbe a través de la piel, se metaboliza con lentitud y tiene una semivida de unas 20 horas. Es inductor enzimático.

El lindano irrita los ojos y las mucosas; puede producir dermatitis por contacto si se emplea de manera excesiva o continuada. Una vez absorbido, origina un cuadro neurológico grave, caracterizado por activación del SNC con convulsiones, seguido de depresión.

Para el tratamiento de la *pediculosis* de la cabeza se usa en forma de champú o de loción al 1 %, dejándolo actuar durante unos 4 min, seguido de intenso lavado. En las pediculosis púbicas conviene lavar bien el pelo del pubis, la región perineal, el abdomen, los muslos e

incluso el tronco y las axilas. En ambos casos se repite el tratamiento una semana después. En las pediculosis del cuerpo se aplica una capa fina de loción o crema en el área infestada y en las áreas pilosas adyacentes, dejándola durante 8-12 horas; después se lava. En la *sarna* se aplican 20-30 g por todo el cuerpo excepto la cara, evitando ojos y mucosas; se deja durante una noche (8-12 horas) y se lava intensamente. Basta con una aplicación, pero a veces se necesita repetir 1 semana después.

5. Carbarilo

Es el 1-naftilmetilcarbamato, con capacidad de inhibir la colinesterasa, que se ha empleado como insecticida; se emplea también en la pediculosis *capitis* en loción o champú al 0,5-1 %.

La toxicidad corresponde a la general de los carbamatos anticolinesterásicos; los síntomas de intoxicación son más cortos y menos intensos que con los organofosforados (v. cap. 13).

6. Crotamitón

Es la N-etil-N-O-tolilcrotonamida, que tiene poderosa actividad acaricida; es de elección en el tratamiento de la sarna, aplicándolo en crema o loción al 10 % después del baño y dejándolo secar. La aplicación debe comprender todo el cuerpo, especialmente debajo de los pliegues. Es recomendable hacer una segunda aplicación al cabo de 24 horas. Se cambia toda la ropa, incluida la de cama, después del tratamiento. Se ha afirmado que tiene, además, actividad antiprurítica por sí mismo, pero es discutible.

A veces produce una ligera dermatitis por contacto. Debe evitarse el contacto con ojos, boca y meato uretral.

BIBLIOGRAFÍA

Andrews P, Thomas H, Pohlke R, Seubert J. Praziquantel. *Med Res Rev* 1983; 3: 147-200.

Archer S. The chemotherapy of schistosomiasis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 485-508.

Corachán M. Parasitosis. En: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo.* Pamplona: Eunsa, 1996.

Chandra Shekkar K. Schistosomiasis drug therapy and treatment considerations. *Drugs* 1991; 42: 379-405.

Edwards G, Breckenridge AM. Clinical pharmacokinetics of anthelmintic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 67-93.

Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin: a review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs* 1991; 42: 640-658.

Guyatt H, Chan M, Medley G, et al. Control of ascaris infection by chemotherapy: which is the most cost-effective option? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 16-20.

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol Today* 1990; 6: 107-112.

Lin LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1178-1183.

Morris DL. Albendazole: Objective evidence of response in human hydatid disease. *JAMA* 1985, 253: 2053-2057.

Pearson RD, Guerrant RL. Praziquantel: a major advance in anthelmintic theraphy. *Ann Intern Med* 1983; 99: 195-198.

Pearson RD, Hewlett EL. Niclosamide therapy for tapeworm infections. *Ann Intern Med* 1985; 102: 550-551.

Savioli L, Bundy D, Tomkins A. Intestinal parasitic infections: a soluble public health problem. *Trans R Soc Trop Med Hyd* 1992; 86: 353-354.

Sharma S. Treatment of helminth diseases: challenges and achievements. *Prog Drug Res* 1987; 31: 9-55.

Silva N de, Guyatt H, Bundy D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs* 1997; 53: 769-788.

Warren KS, Bundy DAP. Anderson RM, et al. Helminth infections. En: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, et al, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* Oxford: Oxford University Press, 1993.

WHO. *Health of school children: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis.* 1995 WHO/SCHISTO/95.112, WHO/CDS/95.1.

WHO. *The control of schistosomiasis.* WHO Technical report Series 830. Ginebra: WHO, 1993.

WHO. *WHO model prescribing information - drugs used in parasitic diseases,* 2.ª ed. Ginebra: WHO, 1995.

75

Farmacología dermatológica

J. N. Boada

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definición y objetivos

La farmacología dermatológica se ocupa del estudio de la aplicación de los fármacos a la piel para el tratamiento de las enfermedades que la afectan, pero la utilización de fármacos sobre la superficie cutánea persigue otros fines: *a)* tratar enfermedades que afectan otros órganos o sistemas (sistemas transdérmicos); *b)* mantener las condiciones funcionales y estéticas de la piel, y *c)* protegerla de los agentes físicos (radiación solar, sobre todo). Por último, la farmacología dermatológica contempla el uso de medicamentos por vía sistémica para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, así como las reacciones adversas que los medicamentos provocan en la piel. En el presente capítulo se abordará el estudio de la aplicación tópica de fármacos para el tratamiento de enfermedades cutáneas; sólo de manera secundaria se tratarán algunos de los aspectos relacionados con los restantes objetivos.

La actividad terapéutica de cualquier preparado dermatológico depende de la interacción de tres factores: la piel, el vehículo y el fármaco o principio activo.

2. La piel

2.1. Estructura

El tejido cutáneo está constituido por tres capas bien diferenciadas: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

a) En la *epidermis*, capa avascular de unas 200-500 μ de espesor, las células se hallan poliestratificadas y separadas de la dermis por la membrana basal. Se distinguen, desde dentro hacia fuera, las siguientes capas: el *estrato germinal*, constituido por queratinoblastos y situado en la profundidad junto a la membrana basal; el *cuerpo mucoso de Malpighi*, formado por división de los queratinoblastos; el *estrato granuloso*, compuesto por células ricas en gránulos de queratohialina; el *estrato córneo*, compuesto a su vez por dos capas, el *estrato lúcido* y la *capa córnea*, constituida por células queratinizadas sin núcleo. En la epidermis se encuentran, además, otros elementos: los melanocitos, productores de melanina, pigmento que protege el material genético de la radiación UV; las células de Langerhans relacionadas con el sistema inmunitario y las células de Merkel asociadas a fibras nerviosas amielínicas.

b) La *dermis* es un grueso estrato conjuntivo rico en vasos, nervios y músculo liso, donde se ubican, además, las porciones profundas de los anejos cutáneos (complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas). Generalmente se distingue una zona en contacto con la epidermis, cuerpo papilar, y otra más profunda, reticular, en contacto con la hipodermis. Las células propias de la dermis son los fibrocitos y los mastocitos. Los primeros se encargan de la elaboración de las fibrillas de procolágeno y los segundos, de la modulación de respuestas celulares gracias a la liberación de su contenido en histamina, heparina y otros mediadores.

En la dermis se pueden encontrar también tres tipos de fibras: las colágenas, constituidas por escleroproteínas, que discurren paralelas a la superficie cutánea; las elásticas, compuestas de elastina, menos abundantes, y las reticulares, compuestas de un tipo de colágeno, forman una malla alrededor de los vasos y los adipocitos. Por último, la sustancia fundamental, está formada por proteoglucanos hidrófilos de elevado peso molecular.

c) La *hipodermis* o tejido adiposo subcutáneo forma el límite anatómico de la piel con los tejidos subyacentes. Está constituido por adipocitos que producen y almacenan grasa y cuyo desarrollo varía según las zonas anatómicas. En conexión con estos datos morfológicos, también es oportuno considerar el riego sanguíneo cutáneo, el cual se rea-liza a través de tres plexos: el hipodérmico, el dermohipodérmico y el subpapilar. En las regiones distales, además, se encuentran múltiples comunicaciones arteriovenosas (glomos) de gran importancia para la termorregulación. Por último, la inervación cutánea es compleja y está constituida por terminaciones libres procedentes de fibras amielínicas que se encuentran en la epidermis, dermis superficial y alrededor de los folículos pilosebáceos. También existen terminaciones corpusculares capsuladas y no capsuladas (células de Merkel, corpúsculos de Vater-Pacini, de Golgi-Mazzoni, de Meissner, de Krause y de Ruffini). Asimismo se encuentran fibras pertenecientes al sistema nervioso vegetativo, adrenérgicas y colinérgicas. Los músculos cutáneos conocidos como *arrector pili* son de fibra lisa y se contraen por estímulos adrenérgicos dando lugar a la «carne de gallina» y a la excreción de sebo.

2.1. Aspectos fisiológicos de interés farmacológico

Existen tres aspectos fisiológicos de la piel que desempeñan un papel relevante en la dermatofarmacología: la hidratación, la queratinización y la pigmentación.

a) Hidratación cutánea. La importancia fisiológica y farmacológica de la hidratación cutánea se pone de manifiesto por varios hechos: α) múltiples e importantes procesos patológicos se acompañan de *xerosis*, uno de cuyos componentes principales es la deshidratación; β) la hidratación desempeña un papel relevante en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas y estéticas, y γ) la hidratación facilita la penetración de muchos fármacos a través de la piel (de 5 a 10 veces en el caso los corticoides). Por lo tanto, el mantenimiento de una adecuada

Tabla 75-1. Tipos de piel según su respuesta a la radiación solar

Tipo de piel	Piel	Sensibilidad y respuesta pigmentaria
I	Blanca	Elevada sensibilidad, sin pigmentarse prácticamente
II	Blanca	Elevada sensibilidad, se pigmenta con dificultad y escasamente
III	Blanca	Moderada sensibilidad; se pigmenta ligeramente
IV	Ligeramente morena	Poco sensible, se pigmenta fácilmente
V	Moderadamente morena	Reacciona con dificultad a la irradiación y se pigmenta con facilidad
VI	Morena intensa o negra	Insensible, no se quema y se pigmenta profusamente

hidratación es uno de los objetivos inmediatos de la terapéutica dermatológica.

En la práctica, por hidratación cutánea se entiende la hidratación del estrato córneo. En este sentido, se acepta la importancia de los lípidos intercorneocitarios, sobre todo de las ceramidas, en el mantenimiento de la hidratación. Asimismo, el contenido de agua en la piel depende de la interacción entre aquélla y las moléculas proteicas del estrato córneo. El agua de la piel puede adoptar los siguientes estados fisicoquímicos: agua fuertemente ligada, agua débilmente ligada y agua libre. En estados de intensa descamación, como la psoriasis, el agua fuertemente ligada permanece constante. Por el contrario, el agua débilmente ligada varía y parece que desempeña un papel interesante en la plasticidad cutánea.

La propiedad higroscópica de la piel depende de sustratos hidrosolubles intracelulares, conocidos como «factores naturales de hidratación» (FNH), los cuales actúan como una barrera osmótica que se opone a la deshidratación. Están constituidos por aminoácidos libres (40 %), ácido pirrolidoncarboxílico (12 %), lactatos (12 %), urea (7 %), sales minerales, azúcares y otros compuestos orgánicos en menores proporciones. El reservorio fundamental de estos factores lo constituye una proteína rica en histidina, la filagrina *(filament aggregating protein)*. La filagrina procede de la profilagrina, una fosfoproteína que se encuentra en el interior de los gránulos de queratohialina, en el estrato granuloso. El contenido de dichos gránulos es liberado en el citosol, sufriendo un proceso de proteólisis. Los productos resultantes poseen capacidad para ordenar y estabilizar los tonofilamentos de queratina. Pero la auténtica función de barrera del estrato córneo corresponde a los lípidos, particularmente las ceramidas (20-40 %), el colesterol libre (17-27 %) y esterificado (alrededor del 10 %), y los ácidos grasos libres (9-19 %). Estos compuestos se constituyen de forma laminar en los espacios intercorneocitarios y esta disposición, más que la estructura química de los lípidos, determina la función de barrera.

b) Queratinización. Consiste en el proceso de transformación de las células basales o queratinoblastos en células córneas o corneocitos, las cuales se desprenden de manera constante y equilibrada. Durante este proceso surgen cambios intracitoplásmicos que consisten en la síntesis de tonofibrillas que se agrupan formando tonofilamentos, los cuales se insertan en los hemidesmosomas y mantienen unidas entre sí las células. Las unidades tonofilamento/hemidesmosoma desaparecen a medida que los queratinocitos ascienden a la capa superior para volver a formarse en ella. Cuando la célula llega al *stratum granulosum,* aparecen los gránulos de queratohialina y los queratinosomas. Se supone que en esta fase actúan diversas enzimas lisosómicas que terminan convirtiendo los corneocitos en una matriz amorfa compuesta por queratina rodeada por la membrana celular. Las células cornificadas se mantienen unidas entre sí por una delicada cubierta lipídica y por cemento intercelular, permitiendo, a pesar de todo, la descamación fisiológica.

La queratinización se halla sometida a factores estimulantes e inhibidores fisiológicos todavía insuficientemente conocidos. En cualquier caso, el control genético es innegable.

c) Melanogénesis. La melanina, sintetizada por los melanocitos, constituye un factor de protección fisiológica frente a las radiaciones UV. Para llevar a cabo su cometido, los melanocitos sintetizan la enzima tirosina-hidroxilasa, indispensable para la conversión de tirosina en L-dopa y posteriormente ésta se transforma en indol-5,6-quinona cuya polimerización origina la melanina. La melanina se almacena, junto con otros materiales y enzimas, en los melanosomas, los cuales son transportados por las dendritas de los melanocitos y transferidos a los queratinocitos próximos, de suerte que cada melanocito suministra melanina a unos 30-40 queratinocitos (unidad melanocítico-epidérmica). El proceso íntimo de transferencia de la melanina desde el melanosoma hasta el queratinocito no es bien conocido, pero por microscopia puede observarse que el melanosoma libre se coloca sobre el núcleo celular, como una sombrilla, para protegerle de la radiación UV. Las diferencias raciales de la pigmentación de la piel no se deben a diferencias en el número de melanocitos, sino al grado de melanización de los melanosomas y a su número. Las influencias hormonales que regulan la melanogénesis son bien conocidas. Merece la pena recordar, finalmente, que el espectro solar se compone de tres bandas de radiaciones UV de acuerdo con su longitud de onda: UVC, de longitud de onda de 200 a 290 nm; UVB, de longitud de onda de 290 a 320 nm, y UVA, de longitud de onda de 320 a 400 nm.

De longitudes de onda superiores son la radiación visible y la infrarroja. La UVB y la UVA constituyen el 1 % de la radiación solar que llega al suelo de la Tierra. De ambas, la UVB es la responsable de la mayoría de los efectos observables en la piel (quemadura, eritema y pigmentación), así como de los efectos carcinogenéticos. La UVA posee menor efecto sobre la pigmentación, pero su actividad puede potenciarse por el empleo de sustancias fotosensibilizantes, lo que constituye la base de la fotoquimioterapia. También debe indicarse que el efecto pigmentante de la radiación UV posee dos fases, una transitoria, con participación de la UVA y otras radiaciones de onda más larga, que desaparece a las pocas horas, y otra tardía, con intervención de la UVB que aparece a las 48 horas y se mantiene a lo largo de 2-3 semanas. Esta última sería debida al estímulo de la síntesis de tirosinasa en los melanocitos. También es de interés tener en cuenta las variabilidades interindividuales en la pigmentación cutánea en los individuos de la raza blanca, sobre todo por su implicación en la selección de los protectores solares (v. sección III, 2.7). Se admite la existencia de cinco tipos de piel de acuerdo con su sensibilidad a la radiación solar (tabla 75-1).

3. Vehículos

Las actuaciones terapéuticas sobre la piel pueden requerir la aplicación local de principios activos farmacológicos en sentido estricto (p. ej., un antibiótico) o bien bastar con la aplicación de materiales dotados de propiedades fisicoquímicas especiales. En el primer caso, el fármaco debe incorporarse a un vehículo apropiado y en el segundo, los materiales deben ser elegidos y preparados convenientemente. Como en la mayor parte de los casos suelen utilizarse los mismos para ambas finalidades, es preferible estudiarlos conjuntamente. A continuación se pasa revista a estos productos, así como a sus combinaciones de mayor interés. Se distinguen tres tipos de materiales básicos: sólidos, semisólidos y líquidos.

3.1. Sólidos

Están representados por los *polvos*, simples o combinados. Existen dos tipos: inorgánicos y orgánicos.

a) Polvos inorgánicos. Algunos de los de más frecuente uso son:

— *Silicato de aluminio y magnesio.*
— *Bentonita*. Es silicato de aluminio hidratado coloidal, insoluble en agua. Cuando se mezcla con ésta, forma un gel que se utiliza para estabilizar la mezclas de líquidos con polvos.
— *Calamina*. Es un compuesto de cinc (carbonato u óxido) coloreado con una pequeña proporción de óxido férrico.
— *Talco*. Es un polisilicato de magnesio químicamente inerte con muy poco peso específico. Forma parte de una buena parte de las mezclas de polvos, lociones y pastas secantes.
— *Dióxido de titanio*. Es un compuesto inerte que puede usarse en lugar de óxido de cinc en combinación con ácido salicílico. Posee mayor capacidad protectora solar que el óxido de cinc.
— *Óxido de cinc*. Es un compuesto de uso frecuente para la preparación de pastas y lociones. Posee propiedades cubrientes y protectoras, así como refrescantes y astringentes. No debe usarse en combinación con ácido salicílico ni antralina. Puede transformarse en carbonato de cinc que es irritante.

b) Polvos orgánicos:

— *Almidón*. El almidón está constituido por gránulos de polisacáridos vegetales. Suelen utilizarse los almidones de maíz, patatas o granos. Posee propiedades absorbentes, pero tiene la desventaja de que puede servir de medio de cultivo para bacterias y levaduras.
— *Estearato de cinc*. Es un polvo blanco untuoso al tacto. Se usa en la preparación de pastas.

3.2. Semisólidos

a) Agentes gelificantes

Son sustancias que, mezcladas con el agua, forman soluciones coloidales que pueden utilizarse como barnices y sobre todo como agentes dispersantes. Entre ellos se encuentran goma tragacanto, goma arábiga, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboxipolimetileno.

b) Bases grasas

Es clásico considerar grasas a las sustancias que resultan untuosas al tacto. Según su origen se distinguen grasas vegetales, minerales y animales, pero también se diferencian por su consistencia:

— *Grasas fluidas y aceites.* Consisten en mezclas de triglicéridos fluidos de ácidos grasos saturados y no saturados. Los aceites pueden contener, además, pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, los cuales aumentan con el almacenamiento. Se trata, en general, de sustancias de origen vegetal y de estabilidad limitada. Entre los aceites de uso más frecuente cabe citar el de almendras, el de ricino, el de maíz, el de oliva, el de enebro, el de sésamo, el de coco, el de girasol, el de linaza y el de algodón. Cada uno de ellos posee ciertas características diferenciales. Por ejemplo, el de algodón es ligero y permanece claro incluso por debajo del punto de congelación del agua, empleándose sobre todo en cosméticos; el de linaza y el de ricino son aceites secantes. El aceite de oliva ha sido sustituido por aceites más baratos, como el de cacahuete y algodón.
— *Ceras fluidas.* Se trata de ésteres de alcoholes grasos (alcohol estearílico y alcohol cetílico). Suelen encontrarse formando parte de las denominadas «cremas lípido/agua».
— *Grasas untuosas.* Son un conjunto de grasas de cierta consistencia que se utilizan principalmente como bases para pomadas. Entre ellas se encuentran productos de origen animal, como la manteca de cerdo (ahora en desuso) y la lanolina (tanto en su forma anhidra como hidratada), o de origen vegetal, como algunos aceites hidrogenados, entre ellos el de cacahuete.
— *Grasas sólidas.* La manteca de cacao, los ésteres de alcoholes superiores y la cera de abejas constituyen un importante grupo de vehículos para la confección de lápices labiales, estabilizadores de cremas, agentes hidrófilos y emulsionantes.
— *Grasas minerales.* Existen tres tipos de grasas minerales cuyas características principales se resumen en la tabla 75-2. De éstas, las fluidas se utilizan como emolientes para limpiar costras y detritos, así como para disminuir la consistencia de ungüentos y pastas. La vaselina

Tabla 75-2. Tipos de grasas minerales

Fluidas	Semisólidas	Sólidas
Parafina líquida	Vaselina	Parafina sólida
	Plastibase	Polietilenglicol 4.000
	Cetopolietilenglicol 1.000	
Polietilenglicol 300	Polietilenglicol 1.500-4.000	

es una de las bases semisólidas de más frecuente uso y puede hallarse en dos formas: blanca y amarilla. En dermatología se prefiere la blanca. Su consistencia puede aumentarse por la adición de parafina sólida (de especial interés en los países cálidos). Los polietilenglicoles (macrogoles) son productos de policondensación de óxido de etileno y agua; su consistencia varía conforme a la longitud de la cadena: el polietilenglicol 300 es líquido, el 400 es semisólido y el 4.000 es sólido.

3.3. Líquidos

a) Agua. El agua, purificada por cualquiera de los procedimientos admitidos (destilación, ósmosis o intercambio iónico), es uno de los ingredientes más comunes de las soluciones de uso dermatológico.

b) Glicerol. Es un líquido de tipo jarabe que se utiliza en lociones y geles.

c) Etanol. El etanol al 95-96 % o diluido en agua es también un solvente de uso frecuente. Se puede emplear también el alcohol isopropílico, pero puede provocar sensibilización alérgica.

d) Propilenglicol. Es un líquido incoloro, utilizado en la elaboración de ungüentos y cremas, al que pueden incorporarse principios activos, como los corticoides. También se ha demostrado que penetra a través de la piel transportando los principios activos incorporados. Además, es capaz de conservar el agua contenida en las cremas. Aunque se ha señalado que puede originar sensibilización alérgica, no existe un acuerdo definitivo en este sentido.

e) Otros líquidos utilizados menos frecuentemente son el cloroformo, el éter y el sorbitol.

3.4. Tipos de preparados

Los materiales recién descritos pueden utilizarse solos o combinados, lo que origina una diversidad considerable de formas galénicas cuya nomenclatura resulta compleja y, a veces, confusa. En este caso se emplearán los términos más habituales en el léxico dermatológico español, que no siempre coinciden con los utilizados en otros idiomas. Los preparados dermatológicos pueden clasificarse de diversas maneras, pero por su claridad y utilidad práctica seguimos la clasificación propuesta por Polano (1984), con algunas modificaciones. Así, se distinguen los siguientes tres tipos de preparados (fig. 75-1), cualquiera de los cuales puede contener además agentes emulsionantes o estabilizadores.

a) Preparados monofásicos:

— *Polvos.* Las mezclas de polvos suelen emplearse para el cuidado de la piel sana o con fines cosméticos. A este respecto, los de uso más frecuente son el óxido de cinc o el dióxido de titanio, añadiendo talco y estearato de cinc para facilitar la adherencia. La cantidad en que

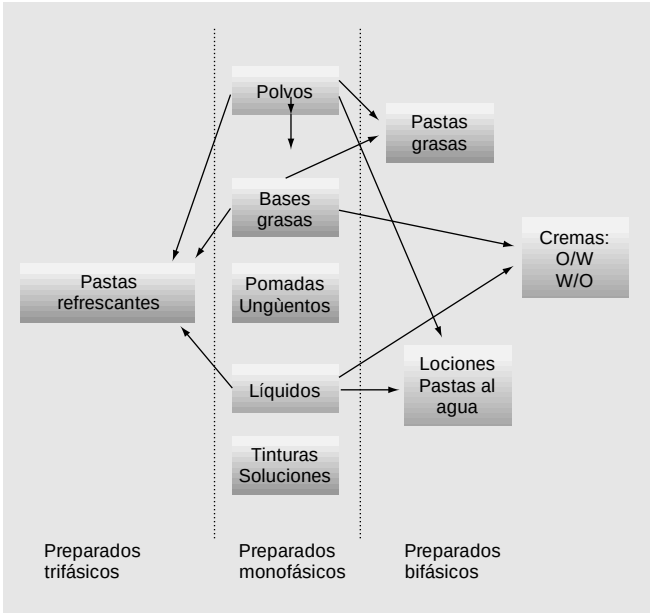


Fig. 75-1. Distintos tipos de preparados dermatológicos.

entran a formar parte cada uno debe tomar en consideración las características de la zona. Los polvos no suelen usarse como vehículos.

— *Bases grasas.* Las bases grasas entran a formar parte de las pomadas, de los lápices, de los emplastos y de los jabones. Los aceites solos apenas se utilizan como vehículos, si bien continúan usándose para la limpieza o como emolientes. Son de mayor utilidad las grasas semisólidas, como las parafinas, la lanolina y el alcohol cetoesteárico. Las pomadas**,** una de las formas farmacéuticas de uso más extendido, incluyen dos tipos de preparaciones semisólidas: *a)* las que tradicionalmente se conocen como *ungüentos,* en cuya constitución entran a formar parte excipientes hidrófobos, como la vaselina; *b)* las *pomadas* propiamente dichas, que contienen un vehículo lipófilo más un emulsionante, lo que hace que tengan cierta capacidad para absorber agua o exudados acuosos. Tanto unas como otras pueden incorporar principios activos de variada naturaleza. En general, las pomadas poseen capacidad oclusiva dificultando la evaporación del agua; esta propiedad se encuentra más acentuada en los ungüentos que en las pomadas.

Los *emplastos*, inicialmente constituidos por sales de plomo de ácidos grasos superiores, hoy apenas se utilizan en dermatología. Para la confección de *lápices* de labios se usan las grasas sólidas (p. ej., manteca de cacao con lanolina o cera de ésteres cetílicos).

— *Líquidos.* Se utilizan para fomentos, baños, tinturas, pincelaciones, soluciones y geles. Los *fomentos*, casi siempre a base de soluciones de antisépticos o astringentes, son poco frecuentes en la actualidad, a pesar de su utilidad. Lo mismo cabe decir de los *baños*. Las *soluciones* están constituidas en principio activo disuelto en un

líquido. A veces se confunden con las *lociones*, las cuales, además de un principio activo, también contienen polvos (conocidas como *shake lotions* en lengua inglesa). *Tinturas* son soluciones alcohólicas que contienen un principio activo a baja concentración. Por último, los *geles* están constituidos por polímeros derivados de la celulosa en agua o en solución hidroalcohólica.

b) Preparados bifásicos. Están constituidos por las combinaciones de grasas y líquidos, de grasas y polvos o de polvos y líquidos. Las principales preparaciones son las siguientes:

— *Pastas grasas.* Contienen una mezcla de grasas y polvos. A pesar de que actualmente se usan más las pomadas, su adherencia a la piel y su permeabilidad a la perspiración y exudados es mejor que en el caso de éstas. Una fórmula característica es la constituida por óxido de cinc y aceite de oliva a partes iguales. Una pasta grasa puede incorporar, además, principios activos. La consistencia de una pasta grasa puede aumentarse añadiendo parafina. Por ejemplo, la pasta Lassar, en uso desde finales del siglo pasado, está constituida por lanolina, vaselina, talco y óxido de cinc a partes iguales (originalmente contenía almidón).

— *Lociones y pastas al agua.* El término loción muestra cierta imprecisión. También pueden denominarse suspensiones. En general se trata de combinaciones de polvos y líquidos no grasos (agua y/o alcohol). El uso ha hecho, asimismo, que el término «loción» se adjudique a los preparados que se aplican al cuero cabelludo, aunque lo correcto en ese caso sería llamarles lociones capilares. En ocasiones requieren ser agitados antes de usar, ya que la fase sólida suele depositarse, pero la adición de dispersantes, como la bentonita, mejora su estabilidad. Las pastas al agua son también suspensiones, pero con mayor consistencia. Goza de amplio uso la siguiente: talco, óxido de cinc y glicerina (a partes iguales, 25 g), y agua (c.s.p. 100 ml, se estabiliza con alginato de sodio, 500 mg).

— *Cremas.* Constituyen una de las formas de aplicación tópica de más frecuente uso, pues no sólo gozan de aceptables condiciones cosméticas sino que, además, pueden incorporar fármacos, los cuales se liberan adecuadamente. En su desarrollo ha influido la producción de agentes eficaces emulsionantes. Existen dos tipos fundamentales:

α) *La fase continua es lipídica y la fase dispersa acuosa* (agua en lípido; *w/o, water/oil*, en inglés). Se les adjudica un efecto refrescante, ya que la evaporación del agua produce esta sensación. La fase lipídica suele estar constituida por combinaciones de parafina, alcoholes superiores y ceras. Este tipo de preparados admiten la incorporación de gran número de principios activos.

β) *La fase continua es agua y la dispersa lipídica* (lípido en agua; *o/w, oil/water*, en inglés). Se reconocen como «evanescentes», pues desaparecen de la piel tras su aplicación. De éstas existen a su vez dos tipos, las aniónicas y las no iónicas, dependiendo del tipo de emulsionante usado. El laurilsulfato sódico es un emulsionante aniónico, mientras que el cetomacrogol es no iónico. Además, los compuestos lipídicos utilizados en la fase dispersa (donde se incorporan los principios activos) son extraordinariamente variados. En su adecuada combinación y forma de preparación, casi siempre celosamente guardadas por las firmas fabricantes, residen las diferencias en la eficacia que pueden observarse con estos preparados. Por lo general, los preparados que contienen corticosteroides suelen contener entre el 10 y el 40 % de propilenglicol, necesario para su disolución.

c) Vehículos trifásicos. Se trata de preparaciones que contienen líquidos, lípidos y polvos, como por ejemplo, óxido de cinc, solución de hidróxido cálcico y aceite de oliva. Entre ellas se encuentran algunas pastas refrescantes, las cuales, por su contenido lipídico, resultan menos desecantes que las lociones. Estas preparaciones permiten además la incorporación de principios activos.

3.5. Liposomas

Se trata de un tipo especial de vehículo que necesita ser tratado aparte. Sucintamente, la fosfatidilcolina purificada, en presencia de agua, forma unas estructuras macromoleculares en bicapas múltiples (vesículas multilamelares), de unos 5 nm cada una, que adoptan una disposición anular concéntrica con estrechos espacios acuosos entre ellos. Pueden conseguirse, a partir de estas estructuras, vesículas unilamelares grandes o pequeñas. A todas estas formaciones se las conoce con el nombre genérico de *liposomas*.

Los fosfolípidos, como la fosfatidilcolina, son sustancias ionizadas, lo cual hace que la superficie de los liposomas se encuentre igualmente ionizada. Esta propiedad parece que posee cierta importancia para la interacción con los tejidos. También existen otras formaciones, utilizadas sobre todo en preparados cosméticos, constituidas por moléculas con cabezas hidrófilas no iónicas, conocidas como *niosomas*. Se trata de moléculas sintéticas de las que se desconoce su metabolismo. En la actualidad, los materiales de fabricación y los liposomas se utilizan como vehículo de fármacos, tanto para su administración intravenosa como tópica. En efecto, los fármacos incorporados a los liposomas serían fijados en los tejidos diana liberando su contenido. Ello lleva consigo una notable disminución de su toxicidad con la consiguiente posibilidad de incrementar la dosis, tal y como se ha visto en el caso de la anfotericina B (v. cap. 70, II, 1.6).

La aplicación de liposomas para transportar principios activos a las zonas profundas de la piel cuenta con limitaciones físicas. En efecto, poseen una superficie hidrófila, por lo que son rechazados por la capa córnea, de naturaleza hidrófoba. A pesar de ello, existen datos que demuestran que el dipropionato de betametasona y el econazol son más activos en forma liposómica que en gel. La explicación más plausible es que las formas liposómi-

cas actúan como formas de reservorio del fármaco en la superficie cutánea desde donde es liberado de manera sostenida. Resulta de interés la observación de que los lípidos liposómicos pueden incorporarse a los del estrato córneo. De este modo, la elaboración de liposomas formados por lípidos fisiológicos cutáneos permitiría modificar la composición bioquímica de las membranas externas cutáneas mejorando su función. Por ejemplo, se ha visto que la piel tratada con liposomas se vuelve más permeable a la hidrocortisona y retiene mejor la humedad. En tal caso, por lo tanto, los liposomas podrían constituir por sí mismos un tratamiento.

4. Principios activos

Dado el considerable desarrollo de los excipientes, la variedad de principios activos que pueden incorporarse a las preparaciones tópicas es prácticamente ilimitada. Sin embargo, a causa de la naturaleza de las afecciones cutáneas más frecuentes se buscan determinados efectos de manera más específica, lo que reduce considerablemente los principios activos utilizados. Aun así son numerosos. Entre ellos existen fármacos que sólo se utilizan en forma tópica (p. ej., ditranol o clobetasol) y otros que también se emplean para tratamientos sistémicos (eritromicina, betametasona y metronidazol). Entre los principios activos incorporados a preparados tópicos son buenos ejemplos los siguientes: antimicóticos, antihistamínicos, antibacterianos, antivíricos, corticosteroides, antisépticos, anestésicos locales y hormonas sexuales. También pueden hallarse otros fármacos que sólo se utilizan en el tratamiento de enfermedades cutáneas, como los antipsoriásicos (brea de hulla, tretinoína y antralina), los fotosensibilizantes (psoralenos), los despigmentantes (hidroquinona), los antiseborreicos (sulfuro de selenio), los queratolíticos (ácido salicílico), los antiacneicos (peróxido de benzoílo) y los fotoprotectores (ácido paraaminobenzoico).

De forma general, la molécula constitutiva del principio activo requiere características fisicoquímicas adecuadas para liberarse del vehículo y atravesar la cubierta cutánea, cuya función de barrera se halla regida por principios que no difieren esencialmente de los ya descritos en los procesos de transporte de membrana (v. cap. 4). En este sentido, el estado de ionización y el coeficiente de partición son factores de primera importancia. La solubilidad del fármaco en el vehículo debe ser tal que no resulte retenido en él, lo cual debe conjugarse, además con un apropiado coeficiente de partición vehículo/piel. Asimismo, se ha podido deducir de experimentos con ácido benzoico y ácido salicílico que la penetración cutánea de fármacos lipófilos es función inversa al estado de ionización hasta alcanzar un máximo, a partir del cual el proceso se invierte. Por lo tanto, la ionización puede mejorar o disminuir las propiedades de penetración de un fármaco, posiblemente como consecuencia de la formación de pares iónicos.

II. FARMACOLOGÍA GENERAL DE LOS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

1. Farmacocinética cutánea

Es imprescindible conocer las propiedades farmacocinéticas cutáneas de los principios activos incorporados a las preparaciones dermatológicas, ya que en unas ocasiones se desea que la acción se desarrolle sólo en las estructuras cutáneas mientras que en otras se busca que el efecto se produzca a distancia. En este sentido será necesario conocer primero la velocidad de liberación del fármaco desde el vehículo, proceso que tiene lugar en la interfase medio ambiente/vehículo. Posteriormente resultará de interés conocer su retención en la capa córnea, su fijación específica, o inespecífica, a las proteínas cutáneas, su metabolismo epidérmico, su aclaramiento cutáneo y su acumulación en las estructuras cutáneas profundas. Todos estos factores determinarán su *biodisponibilidad cutánea*, la cual puede definirse como la fracción de fármaco, en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo.

1.1. Absorción

La capa córnea es la responsable de la resistencia a la difusión. De hecho, presenta una resistencia equivalente a la de la piel completa, habiéndose demostrado que su eliminación aumenta la penetración de diversos agentes químicos. Aunque la resistencia de la epidermis a la difusión es muy débil en comparación con la de la capa córnea, se admite que cuando se produce la eliminación de aquélla, la epidermis puede desempeñar un papel de barrera casi igual frente a moléculas muy hidrófobas. La dermis, asimismo, no actúa prácticamente como barrera, pero cuando el flujo sanguíneo no es suficiente, puede producirse una retención local de algunas sustancias, como los esteroides, los organofosforados y los antiinflamatorios no esteroideos.

La penetración a través de la capa córnea puede hacerse a través de los corneocitos (vía transcelular) o a través de los espacios intercorneocitarios, pero como éstos representan aproximadamente sólo el 5 % del volumen de la capa córnea, su participación en los mecanismos de absorción es mínima, por lo que la vía transcelular directa es la vía de mayor importancia. En cuanto a la penetración a través de la vía intercelular, los espacios intercelulares están rellenos de lípidos que forman una bicapa con una zona lipófila y otra hidrófila; por ello, esta vía sólo puede ser atravesada por sustancias que posean una liposolubilidad adecuada. De todos modos existe una relación entre el tamaño de los corneocitos y la permeabilidad, de tal modo que para un espesor de capa córnea determinado, la permeabilidad puede aumentar si los cor-

neocitos disminuyen de tamaño. Ello es así porque los espacios intercelulares serían mayores.

Los fármacos también pueden atravesar la piel a través de los anejos cutáneos. En el ser humano, los complejos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas representan aproximadamente entre el 0,1 y el 1 % de la superficie cutánea total. En la rata desnuda es aproximadamente el 10 %. El papel que, en general, desempeñan las glándulas sudoríparas en la penetración de los fármacos es limitado. En cuanto a los complejos pilosebáceos es clásico considerarlos los lugares preferentes de penetración. Permitirían el paso rápido de las sustancias aplicadas sobre la piel, lo cual se apoya en que las zonas donde existe una fuerte densidad de complejos ofrecen una permeabilidad superior a la de la piel lampiña. De cualquier modo, su contribución a la absorción es preponderante sólo durante los primeros minutos u horas y su contribución global en términos cuantitativos es difícil de establecer ya que se ha visto que variaciones de 50 a 100 veces en la densidad de complejos pilosebáceos originan variaciones de sólo 2-3 veces en la permeabilidad a sustancias como el ácido acetilsalicílico o la cafeína.

De cualquier modo, el proceso físico fundamental que rige el paso de los fármacos a través de la piel es la difusión pasiva, fenómeno que, en este caso, se complica por la existencia de diferentes capas celulares con distintas resistencias a la difusión, pero para simplificar el análisis, la piel puede asimilarse a una membrana continua y simple, y en ese caso la absorción percutánea puede seguir la ley de Fick. Este modelo simplificado, además, ha sido validado experimentalmente, con ciertos matices. En principio, por lo tanto, el flujo de absorción en estado de equilibrio puede enunciarse, de acuerdo con la ley de Fick, del siguiente modo:

$$dQ/dt = K_p \times S \times C$$

donde S es la superficie de aplicación, C la concentración del fármaco en el vehículo y K_p es la constante de permeabilidad, que es proporcional a la constante de difusión. De ella se deduce que mientras exista un gradiente de concentración, si la constante de difusión es favorable, el proceso proseguirá indefinidamente. En la práctica, el proceso de lavado de fármaco a la altura de las papilas es de escasa magnitud y la diferencia de concentración no se mantiene indefinidamente, de suerte que la absorción suele ser lenta y de curso temporal limitado. Asimismo, la determinación del tiempo que tarda en alcanzarse el equilibrio de la difusión permite calcular el coeficiente de difusión de acuerdo con la segunda ley de Fick:

$$D = h^2/6L$$

donde h es el espesor de la membrana y L el tiempo de latencia.

1.2. Metabolismo

Una vez conocidos los principios básicos que rigen la cinética de absorción de los fármacos a través de la piel, conviene no olvidar que coexisten tres factores que interaccionan mutuamente: vehículo, fármaco y piel. En este sentido, la participación de la piel es doble pues, aparte de ser el sustrato físico sobre el cual se actúa, desde el punto de vista funcional posee mecanismos metabólicos que pueden modificar el curso del proceso absortivo e, incluso, el efecto farmacológico.

Aunque la actividad metabólica se localiza principalmente en la epidermis, si se expresa en términos de contenido proteico, la actividad de la dermis es mayor en términos de piel entera, entre otras razones porque su masa es mayor. Así, aunque las esterasas epidérmicas hidrolizan aceponato de metilprednisolona veinte veces más deprisa que en la dermis, ambas capas contribuyen por igual al metabolismo total. Además, la existencia de folículos pilosos parece que favorece también el metabolismo. La actividad metabólica de la piel se pone de manifiesto en la transformación de hidrocortisona en cortisona, de estradiol en estrona y por la hidólisis de los ésteres de los corticosteroides. En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel es de escasa cuantía en comparación con la hepática (entre el 2 y el 6 % de ésta), lo que no impide que cuando un fármaco se aplique por vía tópica deba de tomarse en consideración. Es más, se piensa que para productos lipófilos, como los esteroides, su difusión depende de su transformación en formas más hidrosolubles capaces de difundir hacia las capas más profundas. Los sistemas enzimáticos cutáneos más relevantes son de tipo esterásico, pero también se ha descrito actividad hidroxilante.

2. Acciones farmacológicas de los preparados tópicos

Existe una larga lista de acciones farmacológicas, o terapéuticas, que el prescriptor espera conseguir mediante la aplicación de preparados dermatológicos. El grado con que se alcanzan y su trascendencia terapéutica son asuntos discutibles pero, en cualquier caso, es conveniente prestarles cierta atención.

a) Efecto emoliente. Se denomina así al ablandamiento de la piel o al de la materia orgánica de desecho para ser eliminado más fácilmente.

b) Efecto astringente. Se refiere a la desecación de los exudados en las lesiones en que existe pérdida de tejido cutáneo. El sulfato de cinc posee efecto astringente.

c) Efecto reductor. Aunque cada vez se emplea menos este término, se conoce así el efecto de determinados fármacos que producen una reducción química y que durante largo tiempo han sido utilizados en el tratamiento de la psoriasis. Se ha comprobado que estos compuestos pueden inhibir la formación de radicales libres de oxígeno. Entre ellos se encuentra, por ejemplo, la resorcina.

d) Efecto queratoplástico. Lo desarrollarían los productos que restaurasen la capa córnea. No parece, sin embargo, que existan preparados que produzcan este efecto. En todo caso habría fármacos que, indirectamente, al limpiar los detritos o actuar contra las infecciones, pueden facilitar los mecanismos fisiológicos reparadores.

e) Efecto queratolítico. Siendo rigurosos, sólo lo producirían los agentes que provocasen la disolución de la capa córnea, lo cual podría resultar perjudicial. Lo que de hecho se consigue es un reblandecimiento de la queratina y dehiscencia de las capas celulares del estrato córneo. Dentro de la acción queratolítica se incluye el denominado «pelado» químico para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

f) Efecto cáustico o anerético. Puede derivarse del uso de ácidos o bases fuertes a concentraciones relativamente elevadas (p. ej., ácido tricloroacético al 70 %).

g) Efecto rubefaciente. Lo poseen determinados productos que colocados sobre la piel provocan una vasodilatación intensa, de la cual pueden derivarse efectos analgésicos o antialopécicos.

h) Efecto depilatorio. Puede conseguirse por la aplicación de compuestos que rompen los enlaces disulfuro de las moléculas de cisteína en la parte imperfectamente queratinizada del folículo. Entre los más utilizados se encuentran algunos compuestos de azufre (sulfuros de bario, de sodio o de estroncio, o ácido tioglucólico).

i) Acción protectora solar. Puede derivarse del uso de productos que absorben o reflejan la radiación ultravioleta, como el ácido paraaminobenzoico.

j) Efecto pigmentante. Se obtiene por dos vías: mediante productos que reaccionan con la queratina y proporcionan un color pardusco (dihidroxiacetona) y los que incrementan la existencia de melanina en la piel (metoxaleno).

k) Efecto despigmentante. Lo poseen los derivados de la hidroquinona que interfieren la biosíntesis de la melanina.

l) Efecto hidratante. Se consigue de modo transitorio mediante preparados que evitan la evaporación o con principios que retienen agua sobre la superficie cutánea.

III. FARMACOLOGÍA CLÍNICA DERMATOLÓGICA

En esta sección se revisan, por un lado, aspectos generales que pueden modificar el efecto de las preparaciones dermatológicas y, por el otro, aspectos específicos sobre el modo de empleo de las preparaciones dermatológicas de mayor relieve. Se ha prestado especial interés a los preparados que se encuentran comercializados en España. Debe advertirse, no obstante, que muchas especialidades contienen combinaciones de varios vehículos y de varios principios activos, lo cual hace difícil determinar su acción farmacológica final y, por lo tanto, el beneficio terapéutico obtenible. También se advierte que algunos de los preparados descritos no se encuentran comercializados y que deben ser prescritos en formulaciones magistrales.

A. CONSIDERACIONES GENERALES

La prescripción de un preparado dermatológico debe hacerse después de considerar las siguientes cuestiones:

Tabla 75-3. Elección de terapia dermatológica

	Terapéutica tópica	Terapéutica sistémica
Enfermedad localizada simultáneamente en piel y en otros tejidos	+	+
Enfermedad de localización sólo cutánea y presuntamente sensible al tratamiento	+	
Enfermedad localizada en las zonas profundas de la piel	(±)	+
Pequeñas zonas de piel afectadas	+	
Grandes zonas de piel afectadas	+	+
Primer paso hepático	+	(±)
Fármacos de alto poder alergógeno		+

Adaptada de Schalla y Schaefer, 1987.

a) Terapéutica tópica y/o terapéutica sistémica. No existen reglas fijas para elegir una u otra forma de terapia. Puede servir de orientación la tabla 75-3.

b) Posología de los preparados dermatológicos. No existen demasiados datos en relación con la dosificación de los preparados dermatológicos, salvo en el caso de los corticosteroides. Como norma general se asume que una o dos aplicaciones diarias basta para la mayoría de los preparados, entre otras razones porque los procesos cinéticos a través de la piel son lentos, pero existen otros factores, además del ritmo de dosificación, que deben tenerse en cuenta. Entre ellos conviene recordar los siguientes:

— Concentración del principio activo.
— Grosor de la capa aplicada. Es innecesario aplicar capas gruesas. Existen pruebas de que el exceso en la dosis no acelera la mejoría del proceso.
— Forma de aplicación. El vendaje oclusivo y la fricción aceleran la penetración.

c) El vehículo no es un placebo. Como ya se ha señalado en repetidas ocasiones, los vehículos de los preparados dermatológicos son portadores de efectos terapéuticos, a veces tan importantes como el del propio principio activo. Por ejemplo, los preparados a base de alquitrán de hulla poseen excipientes tan activos como aquél. Por lo tanto, en la planificación de ensayos clínicos este hecho debe ser tenido en cuenta.

d) Prescripción de los preparados dermatológicos. Afortunadamente, cada vez son más los preparados comercializados disponibles para el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Aun así, las formulaciones galénicas continúan constituyendo una las principales características de la terapia en Dermatología. Aparte conocer las diferentes propiedades de las formas farmacéuticas, la persona que ordena la receta debe conocer ciertos aspectos formales de la fórmula, pues aunque la preparación final queda en manos del bien hacer farmacéutico, las características individuales de los pacientes

deben ser tenidas en cuenta. Por ejemplo, deben conocerse las siguientes abreviaturas:

— aa = a partes iguales.
— c.s.p. = cantidad suficiente para.
— c.p. = cantidad para.
— d.s.a. = disuélvase según arte.
— h.s.a. = hágase según arte.

Además, la persona que ordena la receta debe conocer la cantidad de preparado que debe formular, la cual depende de la cuantía de la superficie que debe tratarse. El British National Formulary recomienda las cantidades consignadas en la tabla 75-4.

e) Variabilidad inter e intraindividual. A pesar de poseer una estructura básica común, cuyas características principales se han expuesto al inicio del presente capítulo, el tejido cutáneo muestra notables diferencias inter e intraindividuales que pueden modificar la respuesta a los preparados dermatológicos. A este respecto conviene recordar las siguientes:

α) *Región anatómica.* El grosor de la piel, su riego sanguíneo y su contenido en anexos varía según la zona anatómica determinando cambios en el proceso de absorción, tal y como se muestra en la tabla 75-5.

β) *Edad.* La piel de los niños y sobre todo la de los recién nacidos es más permeable que la del adulto.

γ) *Condiciones ambientales.* Pocas veces tenidas en cuenta, todas las condiciones ambientales que tiendan a disminuir la hidratación de la superficie cutánea hacen disminuir la penetración de los fármacos y viceversa.

Tabla 75-4. Relación entre superficie y cantidad administrada

Zona afectada	Crema o pomada (g)	Loción (ml)
Cara	5-15	100
Ambas manos	25-50	200
Cuero cabelludo	50-100	200
Ambos brazos o piernas	100-200	200

Tabla 75-5. Absorción según la región anatómica

Lugar de aplicación	Absorción
Antebrazo (cara anterior)	1
Antebrazo (cara posterior)	1,1
Bóveda plantar	0,14
Tobillo	0,42
Palma	0,83
Dorso de la mano	1,7
Cuero cabelludo	3,5
Hueco axilar	3,6
Frente	6
Ángulo mandibular	13
Escroto	42

Modificado de Harms y Saurat, 1991.

δ) *Estado patológico.* Los cambios en la función de barrera de la piel producidos por las dermopatías modifican sustancialmente la penetración de los principios activos, como se ha demostrado en la psoriasis, entre otros.

B. PREPARADOS DERMATOLÓGICOS ESPECÍFICOS

1. Antiacneicos

Los tres objetivos de la terapéutica del acné son reducir la seborrea, suprimir la retención sebácea y reducir la inflamación. Para el primer objetivo se cuenta con preparados hormonales de uso sistémico (estrógenos y ciproterona) e isotretinoína. Para el segundo, el peróxido de benzoílo, la tretinoína y la limpieza de la piel. Y para el último, el peróxido de benzoilo, antibióticos tópicos y orales, corticoterapia intralesional, ácido azelaico y el cinc. Debido al hecho de que algunos de estos fármacos ya han sido estudiados en otros capítulos y otros lo serán en breve, sólo se hará referencia al peróxido de benzoílo, al ácido azelaico y a la tretinoína.

1.1. Peróxido de benzoílo

Su acción fundamental consiste en reducir la población del *Propionibacterium acnes*, germen involucrado en el desarrollo de la enfermedad, así como del *Staphylococcus epidermidis*. Se emplea a concentraciones del 2,5, el 5 y el 10 %. Todas se encuentran comercializadas en forma de gel (también aerosol y crema al 10 %). El producto posee ciertos efectos irritantes que pueden disminuirse utilizando concentraciones bajas y una sola aplicación al día. También se ha recomendado el uso a días alternos con isotretinoína. Es preciso tener en cuenta el posible desarrollo de alergia y de fotosensibilización. Debe advertirse a los pacientes que puede alterar el color de las prendas de vestir. Se halla indicado en el tratamiento del acné ligero a moderado, pero puede asociarse a antibióticos y retinoides en el tratamiento de formas más graves.

1.2. Ácido azelaico

Es el ácido nonadioico. Posee un mecanismo de acción semejante al del peróxido de benzoílo, aunque resulta mejor tolerado y se acompaña de cierto efecto antiinflamatorio. Se encuentra comercializado en crema al 20 %.

1.3. Tretinoína

Es el ácido transretinoico (v. cap. 59). Posee otras indicaciones clínicas como el tratamiento de las arrugas y de las melanosis características del fotoenvejecimiento, la ictiosis, el *Molluscum contagiosum,* las verrugas plantares y la pitiriasis *rubra pilaris.* Bajo la influencia de este compuesto, el recambio de las células epiteliales del infundíbulo aumenta, la capa córnea se vuelve menos con-

sistente y se elimina fácilmente con el sebo. Por ello, el folículo se torna menos propicio a la colonización anaerobia y además facilita el acceso de otros fármacos. La tretinoína posee efectos irritantes sobre la piel, por lo cual deben adoptarse ciertas precauciones en su uso: no utilizar concentraciones superiores al 0,05 % para la cara, tomar en consideración el tipo de piel y evitar la exposición solar. Aunque no parece que sea teratógeno cuando se utiliza en forma tópica, es preferible no usarlo en las embarazadas a menos que el beneficio justifique el riesgo. Se encuentra comercializado en crema a concentraciones del 0,025, el 0,05, el 0,1 y el 0,4 %. Los resultados empiezan a observarse pasadas 2-3 semanas. Existen comercializadas combinaciones de tretinoína con azufre, elemento frecuentemente utilizado en el pasado por sus propiedades antifúngicas, antiparasitarias, antisépticas y antiseborreicas, pero mal aceptado en la actualidad por sus escasas condiciones dermoestéticas y organolépticas. Otras formulaciones comercializadas de tretinoína contienen también antibióticos, antisépticos, reductores o antiinflamatorios, todos ellos de eficacia controvertida.

2. Queratolíticos

Como ya se señaló antes, ninguno de los queratolíticos produce disolución de la capa córnea, por lo que sería más correcto llamarlos *exfoliantes*.

2.1. Ácido salicílico

Aunque durante mucho tiempo se propuso que a bajas concentraciones poseía un efecto queratoplástico, no se ha podido comprobar este efecto. Su acción fundamental consiste en disminuir la cohesión de los corneocitos por disolución del cemento intercorneocítico. Posee por ello un efecto descamativo o exfoliante. Se absorbe a través de la piel y se recupera en la orina el 60-85 % de lo administrado tópicamente. Se utiliza en forma de ungüento con vaselina u otros excipientes grasos. También puede asociarse a corticoides (facilitando su penetración), antralinas y otros queratolíticos. Las concentraciones más usuales son el 2-3 %. A concentraciones superiores al 15 % puede ser necrosante. En general, su empleo se sigue de irritación local. Se emplea sobre todo en el tratamiento de las queratodermias palmoplantares, en las ictiosis y en la psoriasis.

2.2. Ácido benzoico

Posee una débil acción queratolítica. Suele utilizarse en combinación con el ácido salicílico.

2.3. Ácido láctico

Es queratolítico a concentraciones del 10 %. En asociación con otros queratolíticos puede usarse para el tratamiento de las verrugas.

2.4. Urea

Facilita la descamación. Su potencia es inferior a la del ácido salicílico. Se emplea a concentraciones que oscilan entre el 3 y el 30 %. La indicación clínica principal es la ictiosis.

2.5. Ácido glucólico

Su incorporación a numerosas preparaciones dermatocosméticas para el tratamiento químico del envejecimiento cutáneo ha hecho que sea un compuesto de uso frecuente. A pesar de ello, no existen indicaciones clínicas precisas para este compuesto. Se suele utilizar en concentraciones que oscilan entre el 50 y el 70 %.

3. Antihistamínicos y anestésicos locales tópicos

Estas preparaciones son de valor terapéutico limitado. Son potentes sensibilizantes alérgicos, por lo que es preferible tratar la enfermedad de base de manera apropiada. No obstante, los antihistamínicos pueden resultar de utilidad para el alivio de los síntomas producidos por las picaduras de insectos. Entre ellos se encuentran comercializados para la vía tópica el dimetindeno, la prometazina y la tripelenamina. Existen además asociaciones de difenhidramina o dexclorfeniramina con sustancias de variada naturaleza y, por último, también se hallan disponibles diferentes preparados antipruriginosos a base de amoníaco, lidocaína, crotamitón, belladona, mentol, ictamol, alcanfor y cloruro de mercurio. Se carece de ensayos clínicos que evalúen su eficacia.

4. Analgésicos: capsaicina

La capsaicina [N-(3-metoxi-4-hidroxibencil)amida del ácido 8-metil-6-nonenoico] es el principio activo responsable del efecto picante del pimiento. Produce una depleción local de sustancia P impidiendo, además, su reposición (v. cap. 24). De ello se deriva una acción analgésica que se ha mostrado de utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en dolores de otra naturaleza. Puede emplearse en crema al 0,025 y al 0,075 %, recomendándose su aplicación no más de cuatro veces al día. Puede originar sensación de escozor e irritación local y no debe usarse en niños de menos de 2 años. En la actualidad se investiga su empleo en otras situaciones como psoriasis, prurito intratable, vestibulitis vulvar, cromhidrosis apocrina y vitíligo.

5. Despigmentantes

Sólo están indicados cuando la hiperpigmentación se localiza en la epidermis y después que las medidas generales y preventivas (evitación o protección solar, evitación de perfumes y de gestágenos, y desaparición espontánea) han fracasado. Se acepta que, de los productos

propuestos, la hidroquinona es el idóneo, pues no provoca despigmentación permanente. Se ha mostrado eficaz en las melanosis solares, el melasma y las efélides. Debe administrarse durante 2-4 meses. Produce irritación dependiente de la concentración. Normalmente se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 5 %, variando su eficacia en relación directa con ellas. Por encima del 5 %, la irritación aparece en frecuencia superior al 30 %. Un problema que debe tenerse en cuenta es que dicha irritación a su vez puede ser causa de hiperpigmentación posterior, por lo que es recomendable el uso de un corticoide a baja concentración para evitarla. El mecanismo de acción de la hidroquinona es mal conocido, proponiéndose la inhibición de la oxidación de la tirosina para su conversión en dopa.

Otras sustancias despigmentantes, con las que se posee menos experiencia, son el ácido azelaico (ya estudiado como antiacneico), el isopropilcatecol y algunas mercaptoaminas.

6. Antipsoriásicos tópicos

La psoriasis es una enfermedad que afecta aproximadamente al 2 % de la población de raza caucásica. En este lugar se describen el ditranol, los alquitranes y el calcipotriol, todos ellos de aplicación tópica. En otro lugar se expone el uso de los fotosensibilizantes en combinación con la radiación UVA. Es necesario advertir que, por el momento, no se dispone de ningún remedio farmacológico curativo de esta enfermedad.

6.1. Ditranol

El ditranol o antralina (1,8-hidroxi-9-antranona) es un derivado desmetilado de la crisarrobina, principio activo obtenido del *Vouacapoua araroba* —árbol de Sudamérica y del sudeste asiático— que ha sido utilizado en la psoriasis desde hace casi 100 años. El mecanismo de acción de la antralina es complejo y no bien conocido. Clásicamente se le considera «reductor» por su facilidad para oxidarse, pero se desconoce si este hecho participa en su acción antipsoriásica. Se sabe que provoca una normalización de la queratinización que se acompaña de una reducción de poliaminas epidérmicas y de una inhibición de la respiración celular. No puede atravesar la epidermis, por lo que no posee toxicidad sistémica; de todos modos es recomendable utilizarlo con cautela en pacientes afectos de insuficiencia renal o cuando se emplee durante largo tiempo y en superficies extensas. Su empleo se halla limitado por las alteraciones en la pigmentación (sobre todo, en las zonas circundantes de las lesiones) y por las manchas de las prendas de vestir que es capaz de provocar. Su acción carcinógena y mutágena observada en animales no se ha confirmado en la especie humana.

Frente a la clásica cura de Ingram, consistente en baño de brea de hulla seguido de radiación UV y de la aplicación de pasta Lassar que contiene antralina, dejándola actuar hasta las 24 horas, se ha pasado a la terapéutica de aplicación breve con la que se consigue disminuir los problemas de la pigmentación sin perder eficacia. En ésta se comienza aplicando concentraciones relativamente altas (0,25-0,5 %) durante 20-30 min, lavando las zonas de aplicación inmediatamente después. Aun así, el uso de antralina requiere experiencia y cuidados específicos, por lo que es preferible su aplicación en medios especializados. Se han ensayado también diferentes fórmulas combinando ácido salicílico y óxido de cinc en pomada, sin que se hayan detectado mejoras significativas en su eficacia. La antralina se halla comercializada como producto único al 0,4 y al 2 % en pomada y también en combinación con ácido salicílico en lápices, crema y pomada.

6.2. Alquitranes

Los alquitranes también han sido considerados clásicamente reductores. Tampoco se conoce su mecanismo de acción si bien se les atribuye cierto efecto antimitótico. Los alquitranes se obtienen por destilación destructiva de diversos materiales orgánicos. Existen tres tipos: de origen vegetal, como el alquitrán de pino y el alquitrán, o aceite, de cedro y de cade, que contienen cadineno y fenoles; el alquitrán de esquistos (peces fósiles) bituminosos del Tirol, del cual deriva, por tratamiento con azufre, el ictamol, producto que se utiliza como antipruriginoso, y la brea de hulla obtenida por destilación destructiva de la hulla y que posee una compleja composición química con predominio de fenoles. De ellos, el más utilizado en la psoriasis es la brea de hulla, la cual forma parte del régimen de Goeckerman que consiste en aplicar un gel al 2-5 % unas horas antes de la irradiación UVB, a dosis infraeritematógena. La duración es de 4-6 semanas y la mejoría es visible a la tercera semana. Se encuentra comercializada como producto único en gel al 0,39 % o combinada con alantoína, o con clorquinaldol, o con salicílico.

6.3. Calcipotrieno

Recientemente se ha introducido este análogo sintético de la 1,24-dihidroxi-vitamina D_3 que posee una potencia 200 veces menor que ésta como hipercalcemiante. Cuando se aplica tópicamente puede apreciarse una mejoría de las lesiones psoriásicas al cabo de 2-3 semanas. Tras su aplicación tópica, el 6 % es absorbido a través de las placas psoriásicas. Se ha mostrado al menos tan eficaz como la betametasona o la antralina.

7. Protectores solares

Dado el indiscutible papel de la radiación solar en el desarrollo de diversas dermopatías, en los últimos años se ha asistido a un importante desarrollo de los protectores solares. Estos compuestos se utilizan para prevenir

las quemaduras solares, las queratosis actínicas, el envejecimiento de la piel y las reacciones de fotosensibilidad, así como para disminuir la incidencia de los tumores cutáneos. En su mayor parte, los protectores solares químicos absorben la radiación UVB (290-320 nm), la cual se halla implicada en las quemaduras solares y en el desarrollo de tumores cutáneos. Las radiaciones UVA son más difíciles de detener y son responsables del bronceado y de las reacciones de fotosensibilidad causadas por agentes químicos. La UVA penetra en la dermis, en tanto que la UVB se absorbe por la epidermis.

Los protectores solares se identifican por el denominado «factor de protección solar» (FPS), el cual es el cociente resultante de dividir la cantidad de energía requerida para producir un eritema mínimo en presencia del protector por la cantidad requerida para producir el mismo efecto en ausencia del protector. Existen dos tipos de protectores: los químicos y los físicos. En la tabla 75-6 se exponen los compuestos utilizados más frecuentemente y sus características protectoras. El grado de protección que puede conseguirse con estos productos, medido en términos de FPS, depende del tipo de producto y también de su concentración. El problema es que no existe una metodología homologada internacionalmente para su determinación, existiendo además ciertas diferencias en las concentraciones autorizadas. Ello, unido al hecho de que la mayor parte de las preparaciones contienen combinaciones de dos o más agentes, hace prácticamente imposible establecer una clasificación basada en su potencia protectora tomando como base solamente los principios activos. Por ello, es imprescindible comprobar directamente en las marcas comercializadas el factor de protección, el cual se expresa como un número, que puede llegar hasta 50. La FDA recomienda no usar protectores con factor superior a 30, pues las ventajas de su uso parecen irrelevantes. En la tabla 75-7 se proponen los factores solares que hay que usar dependiendo del tipo de piel (v. sección I, 2.1). Por último, como estos compuestos se suelen usar en relación con el baño al aire libre posee interés conocer si están preparados para resistir total *(waterproof)* o parcialmente *(water resistant)* el agua o si son resistentes al sudor. Los primeros mantienen sus efectos hasta 80 min después de haber tomado el baño y los segundos, 40 min. Los terceros mantienen su protección después de unos 30 min de sudoración intensa.

Los filtros solares no deben utilizarse en niños con menos de 6 meses de edad.

Tabla 75-6. Tipos de protectores solares

	Compuesto	Protección UVA	Protección UVB
Químicos (absorben los fotones)	Benzofenonas	+	+
	PABA y derivados	–	+
	Cinamatos	–	+
	Salicilatos	–	+
	Avobenzona	+	–
	Metilantranilato	+	+
Físicos (bloquean los fotones)	Óxido de titanio	+	+
	Óxido de cinc	+	+

Tabla 75-7. Factores solares según el tipo de piel

Tipo de piel	Factor de protección recomendado
I	20 - 30
II	12 - < 20
III	8 - < 12
IV	4 - < 8
V	2 - < 4
VI	Ninguno

8. Glucocorticoides tópicos

8.1. Consideraciones generales

Los glucocorticoides de uso tópico suelen poseer una elevada potencia antiinflamatoria, si bien sus propiedades farmacológicas son cualitativamente semejantes a las de los compuestos de uso sistémico (v. cap. 52). Estos compuestos difunden a través de las membranas celulares e interaccionan con los receptores celulares localizados en las células dérmicas. Además, tras su absorción percutánea pueden ocasionar supresión de la función suprarrenal. Asimismo, tras su aplicación, constituyen un «reservorio» cutáneo, por lo que teóricamente no es necesario aplicarlos más de una vez al día o incluso cada dos. El correcto uso de un preparado de corticoides tópicos requiere el conocimiento de los siguientes hechos:

a) Existen dificultades para establecer las diferencias de potencia entre preparaciones. En efecto, aunque se han propuesto diferentes pruebas, ninguna ha sido homologada. De modo orientativo suelen encuadrarse dentro de cuatro grupos de potencia decreciente.

b) Su penetración cutánea y sobre todo su eficacia dependen de una serie de factores:

α) *Concentración del principio activo.* Como puede verse en la tabla 75-8, un mismo compuesto puede encontrarse comercializado a concentraciones distintas, consiguiéndose de esta manera diferentes efectos.

β) *Forma galénica.* Las pomadas son más oclusivas que las cremas, por lo que se prefieren para las lesiones xeróticas; las cremas poseen una indicación más adecuada en el caso de lesiones intertriginosas y húmedas. La hidratación de la piel con urea, por ejemplo, facilita la penetración de los corticoides a través de la piel.

γ) *Técnica de aplicación.* Junto a la habitual aplicación de una cantidad discrecional acompañada de un ligero masaje, para algunas afecciones es recomendable el empleo de vendajes oclusivos que incrementan la humedad y facilitan la penetración. Sin embargo, también debe

tenerse en cuenta que con ello se facilita la retención de secreciones, las infecciones y la absorción sistémica. Por ello, no es prudente colocar un vendaje oclusivo durante más de 12 horas. Por último, existen lesiones que responden a la administración intralesional mediante inyección intradérmica o con Dermojet.

δ) *Características de la piel.* Ya se ha señalado en otro lugar que la piel afectada por lesiones que conlleven una pérdida de sus propiedades de barrera, tal y como en la psoriasis, es más permeable a la penetración de los corticoides.

ε) *Lugar anatómico.* Existen pruebas suficientes de que, con independencia de la existencia de lesiones o no, la absorción de los corticoides depende del territorio donde se apliquen. Por ejemplo, en comparación con el antebrazo, la hidrocortisona se absorbe 40 veces más en el escroto, 6 en la frente, 2,5 en en el tronco y 1,7 en el dorso de la mano.

c) Papel del esquema posológico. Se acepta que la aplicación una o dos veces al día es suficiente, pero también puede ensayarse, dependiendo de la naturaleza e intensidad de las lesiones, hacerlo a días alternos, pues se ha demostrado que los corticoides forman un reservorio cutáneo desde que son liberados lentamente. De este modo puede evitarse algunos de sus efectos adversos y también la pérdida de eficacia. Asimismo, ya que la rápida supresión del tratamiento puede producir, en algunos casos, fenómenos de rebote, es aconsejable retirar gradualmente el tratamiento. En este sentido, resulta de utilidad comenzar el tratamiento con fármacos de potencia relativamente elevada y tan pronto se obtenga la respuesta deseada, cambiar a otro compuesto de inferior potencia, a partir del cual se debe proceder a la paulatina supresión del tratamiento.

8.2. Clasificación de los esteroides tópicos

Según se ha indicado anteriormente los glucocorticoides se clasifican conforme a su potencia antiinflamatoria, la cual corre pareja a su potencial tóxico. Debe advertirse, no obstante, que debe acogerse esta clasificación con cierta cautela por las siguientes razones. En primer lugar, aunque las pruebas para la medición de la potencia suelen basarse en su efecto vasoconstrictor cutáneo, no existe una metodología consensuada, razón por la cual pueden hallarse importantes diferencias. En segundo lugar, los corticoides comercializados no son los mismos en todos los países, por lo cual se carece de datos de algunos de ellos. En tercer lugar, un mismo corticoide puede hallarse en grupos de diferente potencia dependiendo de su concentración, lo que a veces puede llevar a confusión en su uso. En cuarto lugar, las clasificaciones americana y europea siguen un orden inverso (en la americana, el grupo I es el más potente, mientras que en la europea lo es el IV). Y en quinto lugar, algunos autores americanos proponen incluso hasta siete grupos.

De modo global y a efectos prácticos puede admitirse que existe acuerdo con relación a los productos encuadrados en los grupos de muy alta y de baja potencia, mientras que los compuestos de actividad intermedia pueden variar de subgrupo según la fuente que se consulte. Por ello se ha considerado preferible exponer un listado alfabético de los corticoides tópicos comercializados en España, incorporando los datos de potencia tal y como aparecen en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (1996) (tabla 75-8). Aun así, existen algunos para los que no ha sido posible encontrar datos de su potencia. Además, debido al hecho de que la forma galénica es de importancia en la correcta selección de un compuesto de esta clase, se ha estimado oportuno incluirlo en el referido listado.

8.3. Recomendaciones generales para el empleo de glucocorticoides tópicos

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta ahora, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

a) Utilizar los preparados de los tipos III y IV durante el menor tiempo posible y en superficies poco extensas.

b) En cuanto se controlen los síntomas, utilizar los tipos I y II.

c) En las zonas especialmente sensibles a los efectos adversos (zona periocular, cara y flexuras), utilizar tipos I y II.

d) Las curas oclusivas no deben mantenerse más de 12 horas al día.

e) Evitar la rápida retirada del medicamento, sobre todo si la aplicación ha sido prolongada, ya que pueden aparecer exacerbaciones de la enfermedad.

f) Debe tenerse presente que en los niños la absorción sistémica se halla facilitada por lo que su uso debe hacerse sólo en caso necesario.

g) Es recomendable la utilización de formulaciones de tipo «lípido en agua» en lesiones agudas y húmedas, y de formulaciones de tipo «agua en lípido» para lesiones crónicas y secas.

8.4. Indicaciones de la corticoterapia tópica

Los corticoides tópicos constituyen uno de los remedios de uso más extenso, y posiblemente de eficacia mejor comprobada, en terapéutica dermatológica. No es posible, dada su variedad, analizar en detalle todas sus indicaciones clínicas, pero en términos generales su eficacia se halla documentada y avalada por la experiencia en las siguientes afecciones: eccema y dermatitis de variada naturaleza, diferentes formas de liquen, psoriasis vulgar, lupus eritematoso discoide, pustulosis palmoplantar, queloides, alopecia areata, sarcoidosis, infiltración linfocitaria y acné conglobata. En muchos de estos cuadros es

Tabla 75-8. Relación de corticoides tópicos comercializados en España

Fármaco	Forma química	Concentración (%)	Forma galénica	Potencia (según clasificación europea)
Beclometasona	Dipropionato, salicilato	0,025-0,1	Crema, gel, loción, pomada, ungüento	III
Betametasona	Valerato, dipropionato	0,05-0,1	Crema, gel, solución capilar, solución y ungüento	III
Budesonido	Propionato	0,025	Crema, pomada y ungüento	III
Clobetasol	Butirato	0,05	Crema	IV
Clobetasona	Butirato	0,05	Crema	II
Cortobenzolona		0,1	Crema	?
Desonido		0,1	Crema	I
Desoximetasona		0,25	Hemicrema	III alta
Diclorisona	Acetato	0,25-1,0	Crema	?
Diflorasona	Diacetato	0,05	Crema, gel y pomada	IV muy alta
Diflucortolona	Valerato	0,1-0,3	Crema, pomada y ungüento	III (0,1) IV (0,3)
Fluclorona	Acetónido	0,2	Crema	III
Fludroxicortida		0,05	Pomada	II
Flumetasona	Pivalato	0,02	Crema	I-II
Fluocinolona	Acetónido	0,01-0,02-0,1-0,2	Pomada, crema, solución y gel	II (0,01) III (0,025) IV (0,2)
Fluocinónido	Acetato	0,05	Gel y crema	III
Fluocortina	Butiléster	0,75	Crema y pomada	I
Fluocortolona	Monohidrato	0,2	Crema y pomada	III
Flupamesona		0,3	Crema, pomada y loción	?
Fluprednideno	Acetato	0,1	Crema	I-II
Halcinónido		0,1	Crema	IV
Halometasona	Monohidrato	0,05	Crema y pomada	IV
Hidrocortisona	Acetato, aceponato, butirato y propionato	0,1-0,127-0,25-0,5-1,0-2,5	Crema, pomada, loción y aerosol	I
Metilprednisolona	Aceponato	0,1	Crema, pomada y ungüento	III
Mometasona	Furoato	0,1	Crema, solución y ungüento	III
Prednicarbato		0,25	Crema, pomada, solución y ungüento	?
Triamcinolona	Benetónido	0,04	Crema	II

necesaria la administración de combinaciones con antibióticos o la aplicación oclusiva o intralesional.

8.5. Reacciones adversas producidas por los glucocorticoides tópicos

Parece que existen pocas dudas de que la aplicación tópica de corticosteroides produce reacciones adversas que por su importancia y frecuencia deben ser recordadas en este momento. De ellas cabe destacar las siguientes:

a) Hipofunción suprarrenal. Existen observaciones suficientes para afirmar que los corticoides tópicos bajo determinadas circunstancias (lesiones extensas, niños y terapias prolongadas) son capaces de originar una disminución de la función suprarrenal. Este efecto posee una trascendencia diferente según que el fenómeno sea transitorio o sostenido. En el primer caso, no suele haber un riesgo demasiado elevado, ya que, por ejemplo, tras una terapéutica tópica de 10-14 días los niveles de cortisol se recuperan al cabo de pocos días. En el segundo, sin embargo, es necesaria la monitorización de la función suprarrenal. Como puede suponerse, estas medidas son tanto más obligadas cuanto mayor es la potencia del compuesto utilizado. Es preciso recordar que, en los niños, además pueden provocar alteración del crecimiento.

b) Estrías cutáneas. Suelen aparecer en los pliegues cutáneos en los obesos jóvenes y aunque disminuyen con el cese del tratamiento, no desaparecen totalmente.

c) Atrofia. La aplicación de esteroides de manera sostenida causa atrofia del tejido cutáneo visible por la aparición de las vénulas subyacentes. Este efecto suele ser reversible en casos de aplicación temporal. La atrofia en los casos graves puede acompañarse de equimosis.

d) Dermatitis del tipo de la rosácea. También de localización perioral, esta dermatitis fue descrita para los esteroides tópicos fluorados. Suele rebrotar al suprimir los corticoides.

e) Dermatitis alérgica. A pesar de que los corticoides son utilizados para el tratamiento de la alergia, en ocasiones pueden ocasionar cuadros alérgicos no sólo por el propio esteroide sino también por los excipientes.

f) Hiperpigmentación. El desarrollo de máculas hipercrómicas no es infrecuente después del uso de corticoides, sobre todo en las zonas descubiertas.

9. Antibacterianos tópicos

9.1. Consideraciones generales

En el tratamiento local de las afecciones cutáneas se usan antibióticos. Solamente se revisarán en este caso algunos aspectos específicos de su aplicación cutánea.

Existen dificultades para determinar la eficacia real de estos preparados, sobre todo de muchos de los comercializados, ya que en su mayoría se trata de especialidades con más de un principio activo y, en muchas ocasiones, incorporan principios no antibióticos que, como los corticoides, pueden modificar por sí mismos la respuesta clínica. Además, muchas de las formulaciones comercializadas corresponden a especialidades introducidas hace años y carecen, por lo tanto, de documentación clínica actualizada. Por último, llama la atención que los antibióticos comercializados como producto único para aplicación tópica se usan también por vía sistémica (clortetraciclina, cloranfenicol, ácido fusídico, gentamicina y eritromicina), excepto mupirocina. En cambio, los antibióticos que sólo se usan por vía tópica se encuentran formando combinaciones (bacitracina, neomicina, polimixina B, tirotricina y gramicidina). Debe señalarse que la habitual asociación bacitracina + polimixina B + neomicina se justifica por el hecho de que el primero es más activo frente a gérmenes grampositivos mientras que los otros dos lo son contra gramnegativos.

9.2. Indicaciones clínicas de la antibioterapia tópica

a) Acné. La antibioterapia tópica con eritromicina, clindamicina o tetraciclinas es igual de eficaz, pero no superior a las tetraciclinas por vía oral. También se ha visto que el vehículo por sí mismo puede producir una respuesta favorable en el 20-40 % de los casos. Globalmente se calcula que el 70 % de los pacientes pueden mejorar de sus lesiones papulopustulosas después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Las reacciones adversas o la resistencia bacteriana no parece que sean un problema clínico importante.

b) Rosácea. El tratamiento con metronidazol tópico (gel al 0,75 % o crema al 1 %) se ha mostrado superior al vehículo solo. También pueden usarse las tetraciclinas, las cuales pueden producir una mejoría más rápida, pero el metronidazol retrasa las recaídas.

c) Hidradenitis supurativa. La clindamicina tópica se ha revelado más eficaz que el vehículo.

d) Impétigo. Aunque la terapéutica tópica con neomicina, bacitracina o gentamicina es superior al uso de antisépticos, la antibioterapia sistémica continúa siendo de elección. En cualquier caso, podrían ser de utilidad en las formas leves y localizadas. Asimismo, la mupirocina parece que es tan eficaz como la antibioterapia sistémica, aunque no erradica los estreptococos del sistema respiratorio.

e) Eccema infectado. Debido a las dificultades para establecer una definición consensuada de «eccema infectado», existe controversia sobre la eficacia del uso de la antibioterapia tópica en este cuadro. Además, dada la habitual asociación de corticoides con antibióticos resulta difícil establecer el valor de los antibióticos en estas situaciones. Se ha visto, sin embargo, que la mupirocina posee efectos más favorables que el vehículo y que es más eficaz que los compuestos anteriores.

9.3. Reacciones adversas

La dermatitis alérgica de contacto a clindamicina, eritromicina, polimixina B, gentamicina, mupirocina y tetraciclinas parece poco frecuente y en el caso de neomicina la incidencia es del 3,5 al 6 %. Por último, en ambientes nosocomiales se ha detectado el desarrollo de resistencia del *Staphylococcus aureus* a mupirocina.

10. Antifúngicos tópicos

Los antifúngicos tópicos pueden resultar de interés en el tratamiento de las dermatofitosis. Deben acompañarse, o no, de tratamiento sistémico dependiendo de la localización, la extensión, la gravedad y la etiología de la afección. Algunos de estos mismos fármacos pueden usarse también por vía sistémica (v. cap. 70). Por lo general, las micosis superficiales con poca afectación inflamatoria responden suficientemente al tratamiento tópico. Sin embargo, las onicomicosis, las candidiasis y muchas de las tiñas requieren, además, un tratamiento sistémico. De cualquier modo, la eficacia de estos preparados depende en buena parte de la duración de la terapéutica, siendo recomendable no interrumpirla durante 2-4 semanas según los casos. En la tabla 75-9 se recogen los antifúngicos comercializados en España para utilización tópica. Se aportan datos sobre la forma de presentación galénica dada la variedad de localizaciones de las micosis. Por último, recordemos que los antifúngicos tópicos de mayor potencia son de tipo azólico, concretamente imidazoles. Junto a estos antimicóticos relativamente específicos, existen antisépticos con demostrada actividad antifúngica que pueden constituir alternativas eficaces a los productos descritos anteriormente (v. cap. 70).

11. Antivíricos tópicos

De los antivíricos recientemente desarrollados, solamente unos pocos resultan de utilidad, en cura tópica,

Tabla 75-9. Antifúngicos de uso tópico

Grupo	Compuesto	Espectro	Dosis	Forma galénica
Imidazoles	Bifonazol	Dermatofitos, candidas y *Trichomonas vaginalis*	Una aplicación cada 24 horas	Crema, polvo, solución y gel
	Clotrimazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 12 horas	Crema, polvo, solución y aerosol
	Econazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 8-12 horas	Crema, solución, polvo y pomada
	Flutrimazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 24 horas	Gel y pomada
	Ketoconazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 8-12 horas	Crema, gel y polvo
	Miconazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 12-24 horas	Crema y polvo
	Omoconazol	Semejante al anterior, pero posee actividad frente a grampositivos, *Aspergillus* y levaduriformes	Una aplicación cada 24 horas	Crema
	Oxiconazol	Semejante a omoconazol	Una aplicación cada 24 horas	Crema
	Sertaconazol	Semejante a omoconazol	Una aplicación cada 12-24 horas	Crema, gel, polvo y solución
	Tioconazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12 horas	Crema, polvo y solución
Piridinona	Ciclopirox	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12 horas	Crema, polvo, solución y loción
Alilaminas	Naftifina	Activa frente a dermatofitos y menos frente a cándidas	Una aplicación cada 12 horas	Crema y solución
	Terbinafina	Además de ser activa frente a dermatofitos, también lo es frente a *Histoplasma, Aspergillus* y cándidas	Una aplicación cada 12-24 horas	Crema
Tiocarbamato	Tolnaftato	Dermatofitos excepto *Malasezzia furfur*	Una aplicación cada 8-12 horas	Crema y solución
Antibiótico poliénico	Nistatina	Dermatofitos y cándidas	Una aplicación cada 8-12 horas	Pomada

para el tratamiento de las viriasis cutáneas. Los compuestos comercializados en España son:

— **Aciclovir**, en crema al 5 %, de utilidad sobre todo para el herpes genital y el herpes simple. Debe aplicarse cada 4 horas durante 5 días. Es frecuente la aparición de irritación cutánea y prurito. La absorción percutánea es mínima. Para su empleo sistémico, véase el capítulo 71.

— **Idoxiuridina**, que debe aplicarse cada 6-8 horas durante 4 días. En el zóster se utilizan concentraciones del 40 %.

— La **tromantadina** es un derivado de la amantadina que en pomada al 1 % puede emplearse en el tratamiento del herpes simple.

— **Interferón α-2b.** Está indicado en el tratamiento del condiloma acuminado, debiendo administrarse intralesionalmente dos veces por semana durante 8 semanas. Se pueden conseguir tasas de curación hasta del 73 % si las lesiones no se hallan muy desarrolladas.

12. Sustancias cáusticas

12.1. Podofilotoxina

Es un citotóxico que aunque también puede usarse en el tratamiento de las verrugas, se emplea preferentemente para el condiloma acuminado. Se pincela exclusivamente la zona afectada con una solución al 0,5 % dos veces al día durante 3 días. Este tratamiento puede repetirse hasta cuatro veces, dejando períodos en blanco de 4 días. La respuesta es variable, pero al menos una cuarta parte de los pacientes muestran regresión completa después de 2 semanas de finalizado el tratamiento. Más de la mitad de los pacientes se quejan de escozor, dolor, inflamación, erosión y prurito.

12.2. Ácido tricloroacético

De los distintos ácidos cloroacéticos el más utilizado es el ácido tricloroacético, el cual se emplea en solución

al 50-70 % para el tratamiento de las verrugas. A concentraciones más bajas se utiliza en dermocosmética como «pelado» en el tratamiento de la piel envejecida por la radiación solar.

12.3. Nitrato de plata

Es un cauterizante clásico que se utiliza en una variedad de situaciones: las verrugas plantares, el granuloma piogénico y crecimientos papilomatosos. Dependiendo del tipo de lesión, las concentraciones que se usan oscilan entre el 10 y el 50 %. En España se halla comercializado en forma de varillas.

12.4. Cantaridina

Es una sustancia vesicante que no se halla comercializada en España y que se utiliza en el tratamiento de las verrugas y del *Molluscum contagiosum.*

13. Preparaciones antiqueratosis actínica

13.1. Fluorouracilo

Es un antineoplásico (v. cap. 61) que en aplicación tópica (crema o solución al 1, al 2 y al 5 %) se usa en el tratamiento de las queratosis solares (también en el carcinoma basocelular). Las lesiones tratadas sufren un proceso caracterizado por una precoz reacción eritematosa seguida por una reacción inflamatoria intensa con quemazón y vesiculación que continúa con ulceración y necrosis, alcanzándose finalmente la curación final después de 1 o 2 semanas. Se suele aplicar dos veces al día hasta la fase de ulceración y necrosis, momento en que se suspende el tratamiento.

13.2. Masoprocol

Es un compuesto dicatecólico de origen vegetal dotado de una potente actividad inhibidora de la 5-lipoxigenasa y antineoplásica. Uno de sus problemas es la elevada frecuencia de sensibilización alérgica que puede provocar (5-10 % de los pacientes tratados). Debe utilizarse dos veces al día durante 28 días. Origina signos locales de intolerancia en un elevado porcentaje de casos los cuales desaparecen dentro de los 15 días después de suspender el tratamiento. No se halla comercializado en España.

14. Antiperspirantes

El formaldehído y el cloruro de aluminio hexahidrato pueden utilizarse como ayuda en el tratamiento de la hiperhidrosis, así como en el tratamiento pre y posquirúrgico de las verrugas. El formaldehído es sensibilizante alérgico, por lo que su uso debe hacerse con las debidas cautelas.

15. Antialopécicos

Existen dos tipos de alopecia en los que el tratamiento farmacológico tópico ha producido ciertos resultados:

a) La *alopecia androgénica*, la cual afecta al menos al 50 % de la población de edades superiores a los 40 años en el varón y a los 50 en la mujer. El único medicamento tópico que se ha mostrado activo ha sido el *minoxidilo*. La tasa de respuesta al tratamiento no ha podido determinarse con exactitud, pero se admite que entre el 44 y el 63 % de las mujeres tratadas durante 32 semanas con solución de minoxidilo al 2 % muestran crecimiento del pelo de variable intensidad. En el varón, el porcentaje de respuesta es del 40 %, aproximadamente, después de 12 meses de tratamiento. Aunque inicialmente se propuso que este efecto se debía a vasodilatación local, otros datos señalan que el minoxidilo posee efectos directos sobre el folículo y sobre los queratinocitos, incrementando la síntesis de glucosaminoglucano. El fármaco se aplica en solución al 2 %, 1 ml dos veces al día. Se absorbe escasamente (del 0,3 al 4,5 %), pero no debe pasarse de 2 ml al día para evitar la aparición de efectos sistémicos. Cuando se suspende el tratamiento, el proceso alopécico se reanuda.

b) La *alopecia areata*, que puede haber afectado al 1% de la población con 40 años, suele resultar rebelde al tratamiento farmacológico. Se ha empleado con variable éxito la administración intralesional de corticosteroides. En la actualidad se está evaluando la utilidad de algunos fotosensibilizantes tópicos como la antralina y la difenciprona.

16. Antiseborreicos

Cada vez existen menos dudas sobre el papel del *Pityrosporum ovale* en el desarrollo de dermatitis seborreica, incluyendo la del cuero cabelludo. En este sentido, se ha comprobado que algunos fármacos que, de modo empírico, se usaban con cierta eficacia en el tratamiento de esta afección, poseen también actividad frente al *Pityrosporum.* Los agentes con actividad antiseborreica son:

a) *Azufre*, comercializado como jabón, también admite formas galénicas como crema acuosa al 2 %.

b) *Cinc-piritionato*, que suele incorporarse a champúes, al 1 %, pero la supresión de los síntomas parece ser incompleta.

c) *Sulfuro de cadmio* en suspensión al 1 % y sulfuro de selenio en suspensión al 2,5 %. El problema es que tras su empleo suele desarrollarse la seborrea nuevamente en más de la mitad de los pacientes.

d) *Nistatina*, antibiótico antifúngico, que ha mostrado cierta eficacia, pero muchas cepas pueden ser resistentes.

e) *Preparados hormonales*, como la hidrocortisona, la progesterona y el promestrieno también han sido re-

Tabla 75-10. Indicaciones dermatológicas de fármacos de aplicación sistémica

Grupo terapéutico	Fármaco	Indicación	Observaciones
Antivíricos	Aciclovir	Herpes genital, herpes simple, mucocutáneo, herpes zoster y varicela zoster. Profilaxis del herpes genital	200 mg cinco veces al día durante 10 días, iniciando dentro de los 3-5 días de evolución
Antifúngicos	Griseofulvina	Micosis por dermatofitos	En los regímenes de larga duración se puede recomendar la práctica de pruebas de función hepática, renal y hemopoyética al inicio, al mes y cada 3 meses
	Ketoconazol	Candidiasis, blastomicosis, cromomicosis, dermatofitosis rebeldes, pitiriasis versicolor, dermitis seborreica y psoriasis del cuero cabelludo	En tratamientos de larga duración debe hacerse recuento hemático y pruebas de función hepática al inicio; los recuentos deben repetirse cada 15 días durante 2 meses y después mensualmente y la función hepática cada 15 días durante 3 meses y después mensualmente
Antibióticos	Clindamicina Cotrimoxazol Eritromicina Fluorquinolonas β-Lactámicos Metronidazol Rifampicina Tetraciclinas Vancomicina	Acné, enfermedades de transmisión sexual, piodermitis, foliculitis, tuberculosis, eccema infectado y celulitis	Véanse capítulos 63 a 69 sobre antibioterapia sistémica para su correcto uso
Glucocorticoides	Para descripción de principios activos, véase el capítulo 52	Dermatosis ampollosas: pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, herpes *gestationis,* eritema multiforme, epidermólisis ampollosa adquirida, dermatitis ampollosa IgA lineal. Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, vasculitis, dermatosis neutrófilas, dermatitis papuloescamosas. Otras: sarcoidosis, quemadura solar, urticaria, hirsutismo, acné y neuralgia postherpética	En tratamientos a largo plazo se recomiendan las siguientes medidas: al inicio, medir la presión arterial, relación talla/peso en niños, detección de cataratas, tuberculina, placa de tórax, ionograma, glucemia y lipidograma. Después de un mes repetir toma de presión, curva de crecimiento en niños y anamnesis dirigida a detectar reacciones adversas. Cada 3-6 meses deben repetirse los exámenes oftalmológicos y las pruebas de laboratorio
Antineoplásicos	Azatioprina y clorambucil	Vasculitis Dermatosis ampollosas, dermatosis neutrófilas, conectivopatías, dermatitis papuloescamosas y sarcoidosis	Se recomienda practicar semanalmente fórmula hemática y periódicamente un examen físico y de laboratorio más completo
	Ciclofosfamida	Micosis fungoides Otras indicaciones, igual a azatioprina	Se recomienda practicar semanalmente fórmula hemática y periódicamente un examen físico y de laboratorio más completo
	Metotrexato	Psoriasis, micosis fungoides y otras añadiendo algunas proliferativas	Examen físico y de laboratorio completo periódicamente. Biopsia hepática al completar 1,0-2,0 g, dependiendo del riesgo

Tabla 75-10. *(Continuación.)*

Grupo terapéutico	Fármaco	Indicación	Observaciones
Inmunodepresores	Ciclosporina	Psoriasis, liquen plano y otras, como las anteriores	Vigilar la función renal y la presión arterial frecuentemente
Retinoides	Etretinato	Acné vulgar rebelde noduloquístico, psoriasis, trastornos de la queratinización y lesiones premalignas	Al comienzo, seguridad absoluta de no ser gestante. Periódicamente, pruebas de función hepática y renal, lipidograma, recuento hemático y placas de tórax en tratamientos largos
Fotosensibilizantes	Psoralenos	Véase sección IV, 3	Exámenes oftalmológicos, cutáneos y de laboratorio
Antileprosos	Dapsona y sulfapiridina	Dermatitis herpetiforme y lepra, ampollosas, vasculitis y dermatosis neutrófilas	Vigilar hematopoyesis, funciones hepática y renal. Detección de posible déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Vigilar metahemoglobinemia
Antipalúdicos	Cloroquina Hidroxicloroquina Quinacrina	Lupus eritematoso sistémico, dermatosis por fotosensibilidad e infiltrados linfocitarios	Vigilar función visual y pruebas de laboratorio. Detección de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Antihistamínicos	Véase capítulo 19 para selección del fármaco adecuado	Anti-H_1: Urticaria/angioedema Dermografismo sintomático Urticaria *a frigore* Prurito Dermatosis pruriginosas Anti-H_2: Mastocitosis sistémica, urticaria idiopática y pigmentosa	Véase capítulo 19 para una correcta selección del fármaco
	Doxepina	Urticaria crónica idiopática, urticaria *a frigore*	
Antiandrógenos	Ciproterona Espironolactona Estrógenos Progestágenos	Hirsutismo, alopecia androgénica, acné e hidroadenitis supurativa	Véase capítulo 50 para datos sobre tolerancia y reacciones adversas

comendados. La hidrocortisona al 1 % en crema muestra un efecto favorable en el 90 % de pacientes un mes después de una aplicación diaria.

f) Antifúngicos imidazólicos (v. antifúngicos tópicos más adelante). El efecto del *ketoconazol* ha sido bien estudiado y al parecer es el producto con mayor actividad desarrollado hasta el momento. Aunque los resultados de los estudios clínicos son variables, puede concluirse que más de dos terceras partes de los pacientes responden favorablemente al tratamiento y sus efectos pueden equipararse a los de la hidrocortisona, con la ventaja de no provocar las reacciones adversas propias de los corticoides.

g) Un antiséptico, la *povidona yodada* en solución al 7,5 %, también se halla comercializada con tal fin.

C. TÉCNICAS ESPECIALES DE TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA: FOTOQUIMIOTERAPIA

La utilización de las radiaciones ultravioletas A y B en combinación con agentes químicos puede hacerse tanto para provocar un aumento del pigmento melánico y, por lo tanto, una protección contra la radiación actínica, como para generar la remisión de algunas dermopatías. En relación con esta última finalidad ha ganado aceptación en el tratamiento de la psoriasis, aunque también puede emplearse en otras enfermedades, la denominada terapia PUVA, consistente en la aplicación de la radiación UVA en combinación con psoralenos, compuestos fotosensibilizantes, administrados por vía oral o no. Esta forma de

terapia también se conoce como fotoquimioterapia. Otra modalidad terapéutica consiste en la asociación de agentes farmacológicos no propiamente fotosensibilizantes, como el alquitrán de hulla o la antralina, a la radiación UVB, sobre todo en el tratamiento de la psoriasis, asunto que ya ha sido tratado anteriormente.

1. Bronceado

Para procurar una pigmentación protectora, algunos productos bronceadores contienen psoralenos (v. a continuación) con la finalidad de estimular la producción de melanina. Este procedimiento puede resultar de interés en los individuos eumelánicos, pero en los de piel clara la melanina no sólo no es protectora sino que también puede ser fotosensibilizante y carcinógena. Por lo tanto, estos riesgos deben ser valorados adecuadamente por el profesional antes de recomendar su uso.

2. PUVA-terapia

Como ya se ha descrito, consiste en la aplicación combinada de psoralenos y radiación UVA. Los psoralenos son isómeros de furocumarinas de estructura lineal. Se utilizan el 8-metoxipsoraleno o metoxaleno, obtenido del *Ammimajus;* el 5-metoxipsoraleno o bergapteno, obtenido del aceite de bergamota, y el trimetil-4,5,8-psoraleno, derivado sintético. Se acepta que los psoralenos causan dos reacciones fotoquímicas, una de tipo I, independiente de oxígeno, y la otra, de tipo II, oxígeno-dependiente.

2.1. Reacción de tipo I

En la oscuridad, el psoraleno se intercala entre dos pares de bases de la molécula del ADN. Bajo irradiación UVA se produce la aparición de un enlace covalente entre uno de los dobles enlaces del psoraleno (3,4 o 4',5') y el doble enlace 5,6 de una molécula de timina o de citosina del ADN, formándose un producto de monoadición. Los psoralenos mencionados anteriormente son bifuncionales, pues poseen dos lugares de fijación. Si la irradiación continúa, se produce un nuevo enlace covalente entre el doble enlace libre y otro de una nueva molécula de timina, constituyéndose de este modo un puente estable entre la molécula de psoraleno y las dos cadenas de ADN. Esta reacción determina, por lo tanto, un efecto antimitótico.

2.2. Reacción de tipo II

El psoraleno, activado por la radiación UVA, origina la formación de radicales libres de oxígeno a la altura de las células endoteliales, los queratinocitos y las células dérmicas. Los radicales libres oxidan los lípidos de las membranas celulares y lisosómicas, y conducen a la producción de prostaglandinas. Esta reacción se manifiesta por la aparición de un eritema más o menos edematoso.

El protocolo terapéutico estándar consiste en la administración de metoxaleno (0,5-0,6 mg/kg) seguido de radiación UVA 2 horas más tarde. Se ha visto que el metoxaleno muestra una amplia variabilidad interindividual en sus propiedades cinéticas, por lo que en caso de respuesta pobre podría llevarse a cabo un estudio de niveles plasmáticos para determinar el momento más adecuado para la irradiación, la cual debe coincidir con el pico del nivel plasmático. El régimen se repite 3-4 veces por semana. Por lo general, el proceso reaparece después de 6 meses de finalizada la terapia PUVA.

En la actualidad se halla en estudio, con buenas perspectivas, el uso de otras medidas acompañantes tales como los retinoides (REPUVA), el metotrexato y la combinación PUVA+UVB.

Aparte su uso en la psoriasis, la terapia PUVA se encuentra indicada en otras dermopatías: parapsoriasis en placas, vitíligo, alopecia areata, liquen plano, eccemas (atópico, dishidrótico y de contacto) y fotodermatosis. En el vitíligo localizado puede usarse metoxaleno en forma tópica al 0,1 %, aunque los resultados son muy irregulares.

3. UVB + adyuvantes

La asociación radiación UVB + alquitrán de hulla fue introducida en la terapéutica de la psoriasis por Goeckerman en 1925. Desde entonces se han realizado numerosas mejoras técnicas y además se dispone de datos suficientes para asegurar que el alquitrán solo posee un efecto beneficioso en la psoriasis, que la asociación con radiación UVB es más eficaz que cualquiera de los dos por sí solos y que la UVB es más eficaz que la brea sola. Dado que el alquitrán no es fototóxico bajo la radiación UVB sino bajo la UVA, su papel en el régimen de Goeckerman fue puesto en entredicho, fijándose la atención en el excipiente. Después de varios años de evaluación se ha concluido que: *a)* a dosis eritematógenas, ambas asociaciones (UVB + brea o UVB + excipiente) son equivalentes; *b)* a dosis suberitematógenas, la asociación UVB + brea posee mayor eficacia o igual que la asociación UVB + excipiente, y *c)* la asociación UVB + excipiente es más eficaz que la UVB sola. Por lo tanto, una parte del efecto del alquitrán se debe al excipiente.

Otra estrategia terapéutica corresponde a la propuesta en 1953 por Ingram, que utiliza antralina en lugar de brea, la cual fue comentada en el apartado de los antipsoriásicos.

De manera parecida a lo indicado para terapia PUVA, el uso de UVB + coadyuvantes también se ha extendido a otras dermopatías. Así, su empleo en el eccema atópico produce resultados beneficiosos en el 70 % de los pacientes.

IV. FÁRMACOS SISTÉMICOS PARA ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Además del tratamiento tópico, muchas enfermedades cutáneas requieren tratamiento sistémico, el cual en muchas ocasiones es el único eficaz. Las propiedades de los fármacos de uso sistémico se describen a lo largo de la presente obra, por lo que no se introducirán innecesarias repeticiones. Sin embargo, puede resultar útil presentar un resumen de sus indicaciones clínicas más relevantes junto a algunas cuestiones que pueden ser de interés a la hora de iniciar un tratamiento. En la tabla 75-10 se exponen estos datos.

V. SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

La piel puede utilizarse como vía de administración de fármacos para el tratamiento no sólo de enfermedades que asienten en ella, sino para el de enfermedades sistémicas o localizadas en otros órganos. Las ventajas de la administración transdérmica son varias: disminución de la frecuencia de administración, niveles plasmáticos más estables, menos molestias para el paciente (que la vía parenteral), mejora del cumplimiento y reducción del efecto de primer paso. Su principal limitación es que los fármacos precisan poseer características adecuadas para ser incorporados a los sistemas transdérmicos, a lo que se añade la incidencia de los dispositivos en el precio de los productos y las reacciones irritativas o alérgicas en el lugar de aplicación. Ello ha hecho que, hasta el momento, el número de fármacos administrables por esta vía sea aún

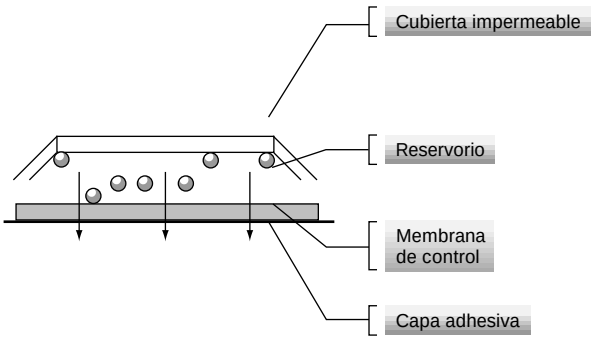


Fig. 75-2. Diagrama de un sistema transdérmico con membrana controladora.

pequeño, si bien va en aumento. Los sistemas transdérmicos constan de varios elementos (fig. 75-2):

— Cubierta externa impermeable y protectora.
— Reservorio de principios activos.
— Membrana de control de la liberación. Los sistemas conocidos como *matriciales* no la poseen; los principios activos se incorporan directamente a una matriz desde donde se produce la difusión, siendo conocidas las elastoméricas, los hidrogeles, las poliméricas impregnadas y los adhesivos impregnados.
— Capa adhesiva.
— Cubierta protectora interna que debe retirarse al colocar el sistema.

La membrana de control posee un especial interés ya que debe ser atravesada por los fármacos. Suele estar constituida por polipropileno o por copolímero de etileno-vinil-acetato.

Mediante este tipo de dispositivos se ha conseguido la administración transdérmica de distintos fármacos entre los cuales destacamos los siguientes:

a) Escopolamina, con un reservorio de 1,5 mg. Se emplea para la prevención de náuseas y vómitos por cinetosis. El preparado resulta eficaz cuando se aplica en la zona retroauricular algunas horas antes del viaje y posee efectos prolongados. Es conveniente avisar al paciente de los efectos anticolinérgicos que surgirán (v. cap. 44).

b) Clonidina, con reservorios de 2,5, 5 y 7,5 mg. Se suele aplicar en el pecho o en el brazo y es igual de eficaz que la clonidina por vía oral.

c) Nitroglicerina, para la cual se han diseñado diferentes sistemas. Liberan entre 5 y 10 mg de nitroglicerina en 24 horas. A pesar de los diferentes sistemas y marcas comercializadas, la eficacia es prácticamente la misma en todos los casos. Debe llamarse la atención sobre el hecho de que las preparaciones transdérmicas de nitroglicerina poseen la desventaja de producir tolerancia de modo más rápido y de que existe una manifiesta variabilidad individual en la respuesta. El dispositivo suele colocarse en el pecho (v. caps. 36 y 40).

d) Estradiol, con un reservorio que contiene 2, 4 y 8 mg. Puede usarse en terapia continua (dos veces por semana) o de modo cíclico y la zona preferida para su aplicación son los glúteos, la piel del abdomen o de las caderas (v. cap. 50).

e) Testosterona, que se dispone en dos sistemas: parches de 10-15 mg para colocar por la mañana sobre la piel del escroto previamente afeitada y se cambia diariamente, con lo que se absorben diariamente 4-6 mg de testosterona, y parches de 12,2 mg de testosterona, de los que se colocan dos cada noche rotando su posición sobre la piel no escrotal (espalda, brazo, abdomen y muslo) (v. cap. 50).

f) Fentanilo, con un depósito que contiene entre 2,5 y 10 mg, pero al que se añaden láminas adhesivas que también contienen fármaco para ser liberado en primera instancia. Este sistema se utiliza en el tratamiento del dolor canceroso aunque también se está evaluando su empleo en otros tipos de dolor (v. cap. 25).

g) Nicotina que es liberada en cantidades que oscilan entre 7 y 21 mg cada 24 horas. Los ensayos clínicos demuestran que esta forma de administración hace disminuir el número de cigarrillos consumidos (v. cap. 33).

Aparte estos sistemas, se ensayan otros que contienen *indometazina, glibenclamida* y *verapamilo.*

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Le soleil, ses dangers et comment s'en protéger. *Rev Prescrire* 1991; 11: 306-311.
Anónimo. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute soft tissue injuries. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 780-782.
Anónimo. Treatment of acne. Workshop 1996, 3. Medical products agency. *The Norwegian medicines control Authority.*
Anónimo. Treatment of superficial fungal infections. Workshop 1996, 1. Medical products agency. *The Norwegian medicines control Authority.*
Arndt K, Mendenhall P. The pharmacology of topical therapy. En: Fitzpatrick T, et al, eds. *Dermatology in General Medicine,* 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill, 1993.
Berger T, Elias P, Wintroub B. *Manual therapy for skin diseases.* Nueva York: Churchill & Livingstone, 1990.
Bouclier M, Shroot B. Metabolism of drugs in the skin. En: Fitzpatrick T, et al, eds. *Dermatology in General Medicine,* 3.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill, 1987.
Camean M, Buzo G, Rodríguez JC, Ávila JR. Administración tópica y transdérmica. En: Santos B, Guerrero MD, eds. *Administración de medicamentos.* Madrid: Díaz de Santos, 1994.
Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas.* Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, 1996.
Dubertret L. *Thérapeutique dermatologique.* París: Flammarion, 1991.
Failla D, Pankey G. Optimum outpatient therapy of skin and skin structure infections. *Drugs* 1994; 48: 172-178.
Grath JM, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs* 1991; 41: 178-184.
Greaves M, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 332: 582-588.
Guzzo C, Lazarus G, Werth V. Dermatological pharmacology. En: Hardman J. Limbird L, et al, eds. *Goodman & Gilman's The Phar-*

macological Basis of Therapeutics, Nueva York: MacGraw-Hill, 1996.

Harms M, Saurat JH. Médicaments des affections cutanées. En: Schorderet M, ed. *Pharmacologie des concepts fundamenteaux aux applications therapeutiques.* Ginebra: Éditions Slatkine, 1992.

Harper J. Topical corticosteroids for skin disorders in infants and children. *Drugs* 1988; 36: 34-37.

Hirschmann JV. Topical antibiotics in dermatology. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1691-1700.

Katz M, Poulsen B. Absorption of drugs through the skin. En: Brodie B, Gillete JR, eds. *Concepts in Biochemical Pharmacology.* Heidelberg: Springer, 1971: 103-174.

McCallion R, Li Wan Po A. Dry and photo-aged skin: manifestations and management. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 15-32.

Monkhouse DC, Huq A. Transdermal drug delivery – Problems and promises. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 183-209.

Olin BP, ed. *Drug, facts and comparisons,* 50.ª ed. San Luis: Facts and comparisons, 1996.

Polano MK. *Topical skin therapeutics.* Nueva York: Churchill & Livingstone, 1984.

Rougier A, Lotte C. Correlations between horny layer concentration and percutaneous absorption. En: Shroot B, Schaefer H, eds. *Skin Pharmacokinetics.* Basilea: Karger, 1987.

Sánchez Morcillo J. Sistemas terapéuticos de administración transdérmica. En: Faulí C, ed. *Tratado de Farmacia Galénica.* Madrid: Luzán 5, 1993.

Schalla W, Schaefer H. Pharmacokinetics and topical applications of drugs. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ, et al, eds. *Dermatology in General Medicine,* 3.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill, 1987.

Stoughton RB, Cornell RC. Corticosteroids. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ, et al, eds. *Dermatology in General Medicine,* 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill, 1993.

Sykes N, Webster G. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs* 1994; 48: 59-70.

Takeshita K, Sugimoto T, Otomo S, Moriwaki K. The hair growing effect of minoxidil. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 462: 470-472.

Tong AK, Vickers CF. Topical non-corticosteroid therapy. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ, et al. *Dermatology in General Medicine,* 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill, 1993.

Touito E, Junginger H, Weiner ND, Nagai T, Mezei M. Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. *J Pharm Sci* 1994; 83: 1189-1203.

Vickers CFH. *Modern management of common skin diseases.* Aylesbury: Churchill & Livingstone, 1986.

Wilhelm K, Cua A, Maibach H. Skin aging. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1806-1809.

Wolverton S, Wilkin J. S*ystemic drugs for skin diseases.* Filadelfia: WB Saunders, 1991.

76

Terapia génica

J. M. Arán

I. EL GEN COMO FÁRMACO

A. CONCEPTOS GENERALES

Durante las dos últimas décadas se han producido enormes avances en el área de la biología molecular. Es muy probable que al final de esta década se haya secuenciado la mayor parte del genoma humano, generando una nueva base de datos sobre la cual se apoyará la medicina del futuro. Paralelamente, se están descubriendo y analizando con detalle los mecanismos moleculares y celulares de actuación de multitud de productos génicos cuya alteración produce diferentes enfermedades. Ello, junto con avances técnicos, como la obtención de modelos animales transgénicos y *knockout*[1] para determinadas enfermedades, está revolucionando no sólo el área del diagnóstico sino también el desarrollo de diversas formas de tratamiento. Como consecuencia, se está dando prioridad a la puesta a punto de nuevas modalidades terapéuticas encaminadas a complementar los métodos farmacológicos tradicionales para lograr tratamientos más efectivos.

La terapia génica es una nueva forma de medicina molecular que tendrá un enorme impacto en el área de la salud humana durante el próximo siglo. De forma genérica, la terapia génica se puede definir como la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión pueda corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un producto génico esencial. En este sentido, la terapia génica se puede incluir dentro de un concepto más general: la transferencia génica, en la cual es posible que el propósito del gen transferido no sea el beneficio terapéutico, sino el estudio o análisis biológico de las células a las que se transfiere.

Actualmente, los ensayos de terapia génica se realizan solamente en células somáticas, que comprenden todos los tipos celulares, excepto esperma, óvulos y sus precursores. La alteración genética de células somáticas afecta sólo al paciente que se está tratando. Por el contrario, la modificación de las células germinales afectaría a todos los descendientes del paciente en tratamiento, con todas las consecuencias éticas y morales que ello conlleva. Se han explorado diferentes tejidos somáticos para ensayos de terapia génica, como médula ósea, fibroblastos, músculo, piel, hígado, cerebro, etc. (fig. 76-1). La elección del tejido depende fundamentalmente de la enfermedad que debe corregirse.

Asimismo hay que diferenciar entre terapia génica *ex vivo*, en la que las células que deben modificarse son extraídas del paciente, manipuladas genéticamente y devueltas a su propio organismo, y terapia génica *in vivo*, en la que las células son corregidas *in situ*, mediante técnicas esencialmente no invasivas. La terapia génica *ex vivo* es un procedimiento complicado de aplicación limitada a un pequeño número de pacientes y sólo podrá realizarse si la reimplantación del tejido somático modificado es factible. Aunque todavía se encuentra en sus fases iniciales de desarrollo, la terapia génica *in vivo*, semejante a los tratamientos farmacológicos actuales, es la que alberga mayores posibilidades para el futuro.

B. BIOMOLÉCULAS TERAPÉUTICAS

El principal requisito para el desarrollo de terapias génicas es la identificación y caracterización de secuencias nucleotídicas que podrían estar directa o indirectamente implicadas en procesos patológicos. Ello incluye tanto genes para el tratamiento de enfermedades genéticas específicas, como secuencias utilizadas para conferir nuevas propiedades a células, para el tratamiento de enfermedades adquiridas y del cáncer.

1. Secuencias codificadoras de proteínas

Las biomoléculas más utilizadas para terapia génica son copias de ADN complementario obtenidas a partir de ARN mensajeros. Éstos, a su vez, provienen de genes que codifican proteínas de interés terapéutico. Las copias

[1] Se denominan animales «transgénicos» a aquellos generados por introducción al azar de secuencias de ADN recombinante en su línea germinal. Dichas secuencias se transmiten y expresan en los descendientes del animal manipulado obedeciendo las leyes mendelianas. Los animales *knockout* se producen al introducir mutaciones en regiones definidas del ADN de su línea germinal mediante recombinación homóloga. Dicho procedimiento anula o altera la expresión de los productos génicos provenientes de genes localizados en las regiones mutadas.

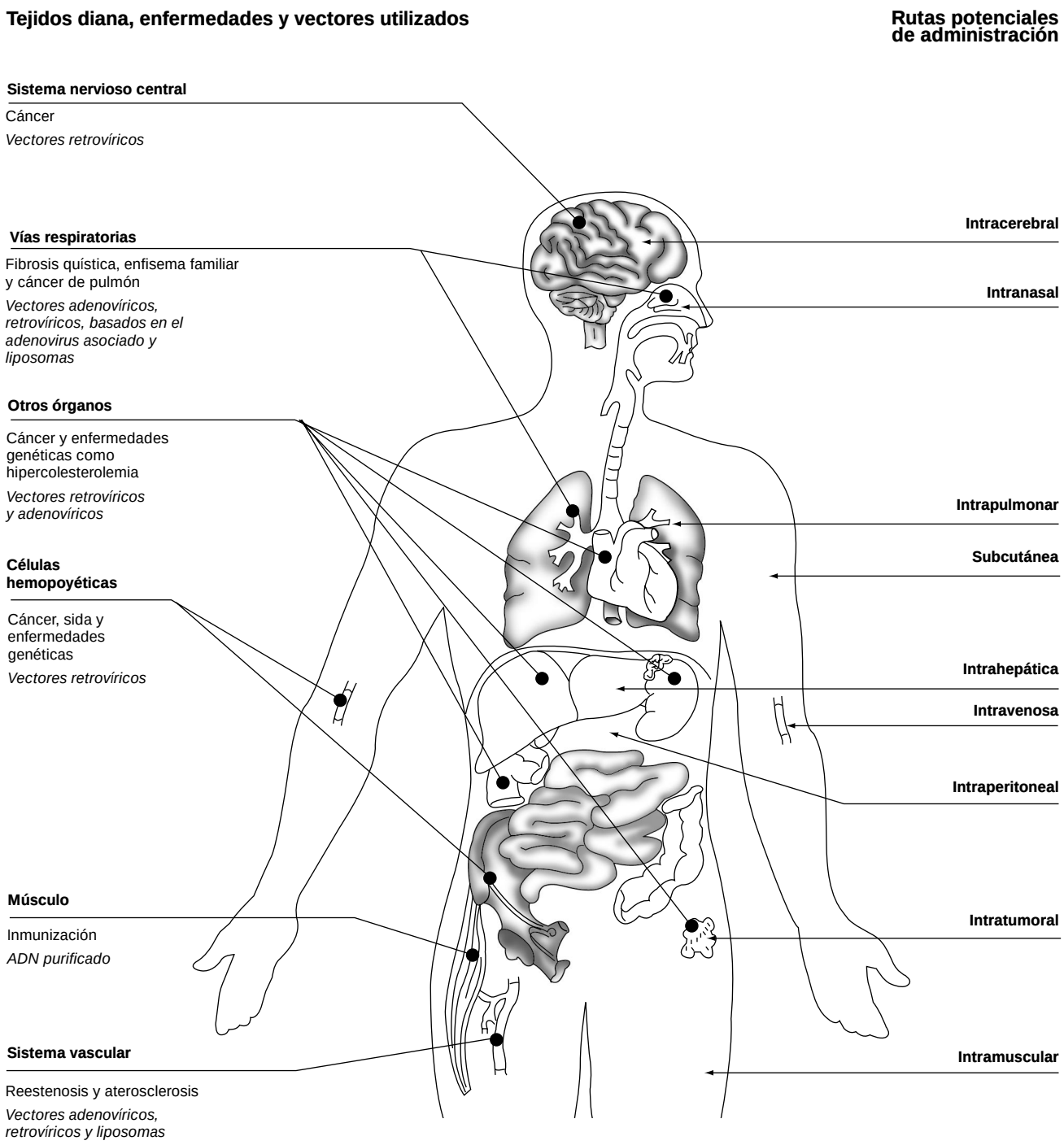


Fig. 76-1. El cuerpo humano como diana para tratamientos de terapia génica. La amplia definición de terapia génica comprende el tratamiento potencial de cualquier tipo de enfermedad humana (enfermedades genéticas, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas) mediante modificación genética de células del organismo con el fin de prevenir o eliminar la enfermedad.

de ADN complementario se insertan dentro de *vectores*, que son elementos genéticos que facilitan la transferencia y la expresión de secuencias eucariotas a las células diana. También se usan los llamados *minigenes*, genes normales a los que se les ha eliminado todos sus intrones (secuencias no codificadoras), pero conservan tanto el promotor, como la señal de terminación de la transcripción y otros elementos controladores de la actividad génica. Ocasionalmente se pueden utilizar incluso largas secuencias de ADN genómico que contienen un gen completo, incluyendo zonas reguladoras, exones (secuencias codificadoras) e intrones.

2. Sondas antisentido

La tecnología de las sondas antisentido se basa en la utilización de oligodesoxinucleótidos (ODN) de pequeño tamaño para inhibir la expresión génica. La inhibición de la expresión tiene lugar por hibridación de los ODN antisentido a la cadena complementaria codificadora de ARN en el interior de la célula. A la interacción entre la sonda antisentido y el ARN se aplican las reglas de apareamiento de bases de Watson-Crick, lo cual permite diseñar ODN dirigidos a cualquier gen de interés. En teoría, una sonda antisentido de 15 nucleótidos de longitud tiene suficiente especificidad para interaccionar con un determinado gen dentro del genoma humano completo. Debido principalmente a su reducido tamaño, las sondas antisentido suelen sintetizarse químicamente y se administran como un fármaco convencional, aunque también se ha examinado su expresión *in vivo* mediante vectores víricos o plásmidos.

De forma análoga a lo que sucede con los fármacos, los ODN antisentido tienen que superar una serie de obstáculos para alcanzar su diana sin perder potencia. Inicialmente tienen que atravesar membranas celulares para alcanzar el citoplasma o el núcleo. Una vez dentro de la célula, han de mostrarse resistentes a la degradación por nucleasas. Finalmente, tienen que ser capaces de unirse específicamente y con gran afinidad al ARN diana para inhibir su expresión. Para superar estas barreras, se están estudiando modificaciones químicas en la estructura de los ODN con el fin de aumentar su actividad biológica. La primera generación de modificaciones en la cadena de ODN con resultados positivos fue el cambio de los enlaces fosfodiéster de la cadena por enlaces fosforotioato o metilfosfonato. Ello representó un incremento en estabilidad, pero no en afinidad. Sin embargo, avances recientes en la química de los desoxinucleótidos modificados están produciendo nuevos análogos con las deseadas propiedades de estabilidad, afinidad y permeación para su uso terapéutico.

Actualmente se está evaluando el potencial de la tecnología antisentido para el tratamiento del cáncer o para la supresión de determinados elementos endógenos: receptores de mediadores celulares (p. ej., de neurotransmisores), enzimas, etc. Resultados satisfactorios obtenidos en modelos animales han permitido iniciar ensayos clínicos con ODN antisentido dirigidos contra el oncogén c-*myb* para eliminar las células tumorales presentes en la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica. Asimismo, existen ensayos clínicos que utilizan sondas antisentido para inhibir la expresión de importantes oncogenes, como K-*ras,* c-*fos* y c-*myc,* en varias neoplasias como el melanoma, el carcinoma de pulmón, el cáncer de mama, etc.

Los ODN antisentido se han explorado también como agentes antivirales. Los retrovirus, como el virus del sida, son susceptibles a dicho tratamiento, que pretende evitar la transcripción inversa de su ARN genómico, o la traducción de ARN mensajeros codificadores de proteínas virales, todo ello con el fin de prevenir los procesos de infección o de replicación vírica. Estudios *in vitro* con líneas celulares de linfocitos T han posibilitado el inicio de ensayos clínicos que utilizan sondas antisentido dirigidas contra diferentes secuencias reguladoras, estructurales y funcionales del virus del sida.

Finalmente, se están iniciando ensayos preclínicos que emplean ODN antisentido para el tratamiento de neuropatías, como la gliosis astrocítica, para la que se han diseñado sondas antisentido dirigidas contra secuencias codificadoras de la proteína glial fibrilar ácida (GFAP), que se encuentra sobreexpresada.

3. ADN *triplex*

Se denomina ADN *triplex* a la asociación colineal de tres cadenas de ODN. Ello se produce cuando una cadena de ODN se une a la hendidura o canal ancho de una doble hélice de ADN.

La tecnología del ADN *triplex,* paralelamente a la de las sondas antisentido, tiene un gran potencial terapéutico como modulador génico. La unión de un ODN formador de ADN *triplex* a un gen diana puede bloquear la transcripción del ARN, lo cual anularía su expresión. La diferencia de dicha técnica con las sondas antisentido radica en que en el primer caso el ODN se une directamente al gen en lugar de unirse a su ARN mensajero. Como el ADN *triplex* actúa a nivel transcripcional, en teoría sólo son necesarias unas pocas moléculas de ODN para producir un efecto inhibidor.

El ODN formador de ADN *triplex* puede componerse de polipurinas o polipirimidinas y se une a la cadena rica en purinas de la doble hélice mediante puentes de hidrógeno. La especificidad de unión resulta de la complementariedad de secuencia entre la región polipurínica de una de las hélices de ADN y el ODN formador de *triplex.*

Se han de superar varias limitaciones antes que se pueda aplicar dicha tecnología para terapia génica. Actualmente, las regiones idóneas para la formación de ADN *triplex* tienen que ser homopurínicas en una de las cadenas. Al igual que para las sondas antisentido, la afinidad de unión y estabilidad de los ODN formadores de *triplex* son factores importantes para determinar su eficacia. Además, la unión de los ODN a sus regiones diana es transitoria, por lo cual la inhibición del gen diana es temporal. Sin embargo, se han realizado con éxito estudios experimentales preliminares, como la inhibición de la expresión del oncogén HER-2/*neu* por formación de un *triplex* dentro de una región polipurínica situada en su promotor. Se ha propuesto también a los ODN formadores de *triplex* como candidatos para la inhibición de la expresión del virus del sida.

4. Ribozimas

Los ribozimas son moléculas de ARN con capacidad de catalizar la escisión específica de otras moléculas de

ARN. La especificidad de secuencia del ribozima se determina por su capacidad para aparearse o hibridarse con nucleótidos complementarios de la molécula de ARN diana cerca del sitio de escisión. Dicha escisión produce un ARN mensajero incompleto e inestable, lo cual inhibe la expresión proteica.

En teoría, los ribozimas se pueden sintetizar o manipular para actuar sobre cualquier molécula de ARN comprendida en el conjunto del ARN celular. Por lo tanto, cualquier ARN mensajero que codifique una proteína asociada a una determinada enfermedad puede escindirse selectivamente mediante ribozimas expresados a partir de un vector de transferencia génica adecuado. Debido a su flexibilidad de diseño y su extraordinaria especificidad de secuencia, los ribozimas llamados *hammerhead* y *hairpin* podrían resultar muy útiles como agentes terapéuticos.

Los ribozimas tienen varias ventajas respecto a las proteínas cuando se considera su uso en aplicaciones de terapia génica: *a)* el ARN es menos susceptible a provocar una respuesta inmunitaria que la expresión de una proteína exógena o modificada; *b)* los ribozimas son moléculas de pequeño tamaño, lo que facilita su inclusión en los vectores utilizados para terapia génica, y *c)* en un único vector se pueden insertar incluso varios ribozimas dirigidos contra diferentes regiones de una molécula de ARN mensajero, o contra diferentes moléculas de ARN mensajero, lo cual puede ser útil para actuar sobre los distintos dominios de un genoma viral (con el fin de contrarrestar mutaciones en dicho genoma, que supriman el efecto terapéutico de un solo ribozima), o sobre múltiples mediadores de un determinado estado patológico.

Sin embargo, existen también varios obstáculos en dicha tecnología que hay que resolver antes que pueda aplicarse con garantías de éxito. Para suministrar los ribozimas a partir de vehículos de expresión hay que diseñar las unidades de transcripción con el fin de que se sinteticen las moléculas de ribozima en cantidad suficiente para producir el efecto inhibidor deseado. Asimismo, los ribozimas deben elegirse de manera que hibriden una región accesible de ARN mensajero y el ribozima expresado debe mantener capacidad catalítica suficiente para escindir el ARN mensajero antes que éste sea traducido. Muy recientemente se ha indicado una nueva aplicación para introducir nuevas funciones o corregir defectos en un gen determinado a partir de la capacidad de corte y empalme o *splicing* de los ribozimas.

C. ESTRATEGIAS Y MÉTODOS DE TRANSFERENCIA GÉNICA

Cuando se ha aislado y caracterizado un gen asociado a una enfermedad concreta, se puede iniciar el estudio y desarrollo de métodos terapéuticos que permitan la administración segura y eficaz de su secuencia nucleotídica a las células afectadas. Para lograr introducir y expresar los genes en las células o tejidos diana se ha desarrollado una gran variedad de *vehículos de transferencia* o *vectores*. Actualmente, no existe ningún vector de terapia génica que resulte idóneo para todas las enfermedades. Cada vector tiene sus ventajas e inconvenientes, por lo que la elección de un determinado vector dependerá de las características propias del tejido y de la enfermedad que deba tratarse, de si la terapia génica es *ex vivo* o *in vivo*, y de que la expresión del producto génico pueda ser transitoria o haya de ser permanente. Los vectores víricos son muy útiles para alcanzar niveles terapéuticos del producto génico deseado. Asimismo, métodos físicos y químicos de transferencia génica muy diversos, como la inyección directa de ADN, complejos lípido-ADN, etc., pueden resultar adecuados si la expresión del gen terapéutico es suficiente durante un período transitorio (tabla 76-1).

Aunque el ADN puede ser transferido eficientemente de forma transitoria, la proporción de células capaces de

Tabla 76-1. Propiedades de los sistemas actuales de transferencia génica

	Vectores víricos				Vectores no víricos		
Características	Retrovíricos	Adenovíricos	Herpes simple	Adenoasociados	Conjugados moleculares	ADN purificado	Liposomas
Capacidad máxima (kb)	8 kb	7-8 kb	25-30 kb	4,5 kb	No restringido	No restringido	No restringido
Título ($\log_{10}$ [células transducidas/ml])	6-7	8-11	6-8	8-10	—	—	—
Integración	Sí	No	No	Sí, pero con baja frecuencia	Rara	Rara	Rara
Transmisión a células quiescentes	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Expresión estable	Sí	Transitoria	Transitoria	?	Transitoria	Transitoria	Transitoria
Expresión de proteínas víricas	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Administración *in vivo*	Rara	Sí	Sí	Sí	?	Sí	Sí

retener las secuencias transferidas de manera estable y permanente es extremadamente baja (0,1-0,01 %), con independencia del sistema de transferencia génica empleado, excepto en la transferencia mediada por vectores retrovíricos que puede ser extraordinariamente eficiente (100 %) para algunos tipos celulares. Por lo tanto, es necesario emplear métodos para identificar, aislar y hacer crecer las pocas células que se han transferido satisfactoriamente dentro de la población celular tratada. Si el gen transferido expresa un fenotipo dominante (proteína de membrana, oncogén, etc.), es posible aislar las células transferidas directamente. Sin embargo, la mayoría de los genes presenta un fenotipo no dominante y se completa con genes que tienen las características anteriormente mencionadas, llamados marcadores selectivos dominantes, que codifican proteínas cuya expresión permite a las células favorecer un proceso de selección. Dichos marcadores se introducen de manera que estén físicamente ligados a la secuencia del ADN, de interés al diseñar el vector. Ejemplos comunes de marcadores selectivos dominantes son el gen bacteriano *neo,* que codifica la enzima neomicina-fosfotransferasa y, por lo tanto, confiere resistencia al antibiótico neomicina y sus análogos, y el gen *MDR1,* que produce un fenotipo de resistencia cruzada a múltiples fármacos citotóxicos empleados para quimioterapia antineoplásica (v. cap. 62).

1. Vectores víricos

La capacidad de algunos virus de ADN y ARN de producir transformaciones tumorales mediante la introducción de su material genético a células hospedadoras fue la que condujo a su utilización como vectores para transferencia génica. La lista de virus que se han estudiado como vectores es considerable e incluye papovirus, adenovirus, virus de la vacuna, adenovirus asociados, virus del herpes, retrovirus, etc.

1.1. Vectores retrovíricos

Los vectores víricos más estudiados provienen de los retrovirus. Los retrovirus más estudiados son los oncovirus sencillos, como el virus del sarcoma de Rous (VSR) y el virus de la leucemia murina de Moloney (Mo-MLV). Cada partícula retrovírica (virión) contiene dos copias de ARN genómico vírico empaquetadas dentro de un complejo proteico que, a su vez, está rodeado por una envuelta proteolipídica. La propiedad más interesante de los retrovirus es la producción de transcriptasa inversa, una polimerasa de ADN dependiente de ARN. La mayoría de ensayos clínicos de terapia génica utilizan actualmente retrovirus murinos defectuosos, incapaces de replicación.

El ciclo vital del retrovirus empieza por su unión a un receptor específico de la célula huésped o diana, mediada por la proteína de su envuelta (v. fig. 71-4). Dependiendo del tipo de retrovirus, el virión entra en la célula por endocitosis o mediante fusión directa del virus y la membrana celular. Seguidamente, el complejo interiorizado de proteína-ARN atraviesa el citoplasma y entra en el núcleo celular. Durante su migración se inicia la compleja reacción intermolecular de la transcriptasa inversa que acaba en el interior del núcleo con la generación de una copia de ADN de doble cadena a partir del ARN original. Finalmente, el ADN producido se inserta inespecíficamente en un cromosoma de la célula huésped por acción de la enzima integrasa. La secuencia integrada de ADN proviniente del ARN vírico se denomina provirus (fig. 76-2).

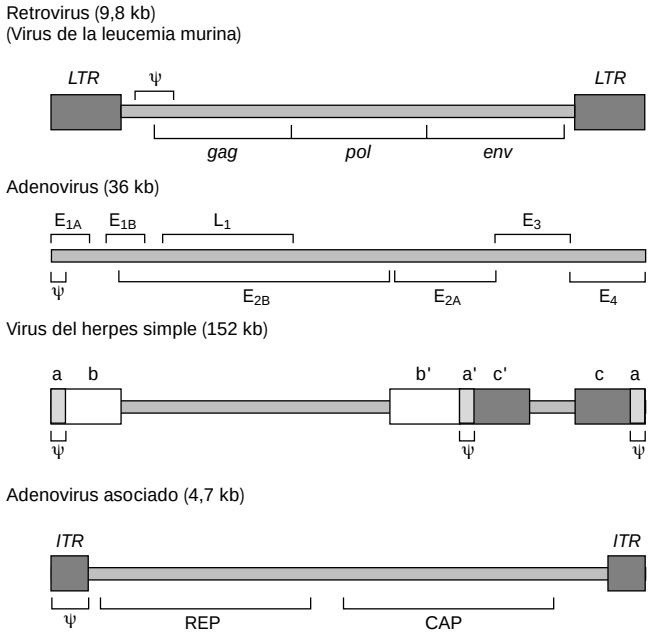


Fig. 76-2. Estructura genómica de los principales virus utilizados para la construcción de vectores víricos de transferencia génica. En cada caso se muestra la secuencia de ADN del genoma vírico, que para retrovirus y adenovirus asociados es la forma provírica integrada. Se indican también las características relevantes de cada sistema, como la secuencia ψ, necesaria para la encapsidación de los genomas víricos. Asimismo se indica el tamaño de cada genoma y las principales regiones codificadoras de proteínas víricas (excepto para el virus del herpes simple). *Retrovirus:* las regiones *LTR* se denominan repeticiones terminales largas y contienen secuencias promotoras, secuencias de poliadenilación y secuencias necesarias para la integración. *Adenovirus:* las regiones E_{1A}, E_{1B} y E_3 se pueden eliminar o sustituir por un gen recombinante de interés para formar los vectores adenovíricos. *Virus del herpes simple:* las regiones a, b y c son repeticiones que se encuentran invertidas en a', b' y c'. *Adenovirus asociados:* las regiones *ITR,* llamadas repeticiones terminales invertidas, flanquean al gen de interés en vectores ba-

La producción de retrovirus defectuosos se lleva a cabo mediante un sistema de dos componentes: la línea celular de empaquetamiento y el propio vector retrovírico (fig. 76-3). Los vectores retrovíricos se han diseñado a partir de la secuencia de ADN del provirus, en la cual se conservan solamente elementos reguladores llamados repeticiones terminales largas *(LTR),* que incluyen la región promotora y la señal de poliadenilación, mediadoras del inicio y el final de la transcripción respectivamente, la señal de empaquetamiento (ψ) y señales necesarias para el inicio de la transcripción inversa. Dichos elementos comprenden solamente el 20 % del genoma retrovírico. Los genes víricos *gag* (codifica las proteínas estructurales), *pol* (codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa vírica) y *env* (codifica la glucoproteína de la en-

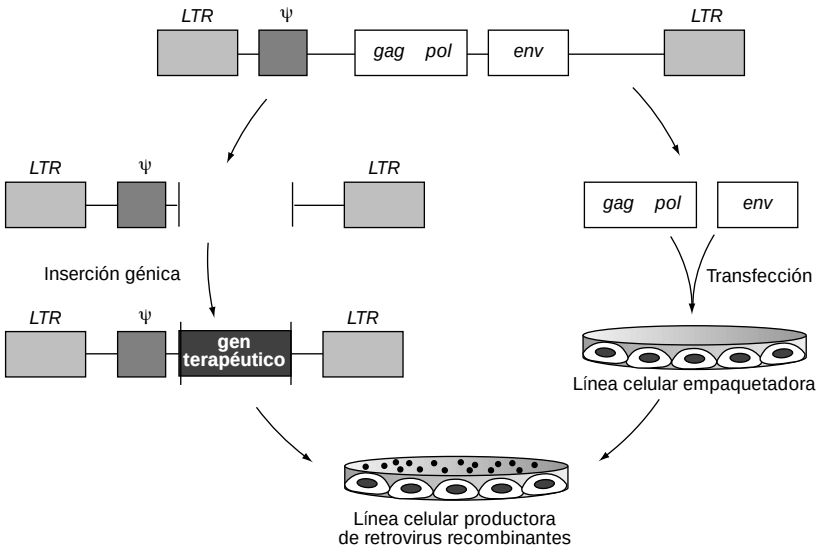


Fig. 76-3. Generación de retrovirus recombinantes para transferencia génica. Los vectores retrovíricos se obtienen al sustituir todas las secuencias codificadoras del genoma de un retrovirus, por secuencias recombinantes de interés terapéutico. Dichos vectores se introducen en líneas celulares empaquetadoras, manipuladas para expresar constitutivamente los genes *gag, pol* y *env*. Las células resultantes, llamadas productoras, son capaces de encapsidar el ARN derivado de los vectores retrovíricos produciendo viriones recombinantes sin capacidad de replicación. Éstos se recogen en el sobrenadante celular y servirán como vehículos eficientes de transferencia y expresión de los genes de interés.

vuelta vírica) se pueden eliminar sin perjudicar la producción de retrovirus recombinantes. En lugar de la secuencia de *gag*, *pol* y *env* se inserta la secuencia del gen o genes que se desea expresar y se obtiene un provirus defectuoso que contiene el gen recombinante de interés.

Las líneas celulares de empaquetamiento (habitualmente, fibroblastos murinos) se han manipulado para sintetizar constitutivamente (de manera permanente y no regulada) las proteínas víricas procedentes de los genes *gag*, *pol* y *env*, y producen viriones vacíos. Asimismo, en dichas secuencias víricas se han eliminado o modificado elementos como la señal de empaquetamiento con el fin de disminuir en lo posible las zonas de homología con el vector retrovírico, que podrían recombinarse para dar lugar a virus capaces de replicación. Las partículas víricas recombinantes ensambladas por la línea celular productora (definida como la línea celular de empaquetamiento a la que se ha transfectado el vector retrovírico) ya pueden utilizarse para transferir las secuencias que componen el vector a otras células diana. Debido a la naturaleza defectuosa del vector retrovírico, dicho procedimiento de transferencia génica se denomina *transducción*. Análogamente, el término «infección» se reserva para virus capaces de replicación. Los viriones recombinantes se acumulan en el medio de cultivo de la línea celular productora a concentraciones que pueden superar las 10^6 partículas/ml. Dichos viriones pueden emplearse directamente para transducir otras líneas celulares o cultivos primarios.

Las principales ventajas de los vectores retrovíricos como vehículos de transferencia son su extraordinaria eficiencia, que les permite transducir cerca del 100 % de las células diana, y su capacidad para integrar de manera estable en los cromosomas celulares el material genético que contienen. Sin embargo, existen varias limitaciones que dificultan el uso de los vectores retrovíricos como vehículos generales de transferencia génica. Para que tenga lugar la integración del provirus recombinante es necesario que la célula diana se replique. Por lo tanto, no es posible transducir a células posmitóticas, como neuronas diferenciadas o fibras musculares. La eficiencia de transducción puede mejorarse significativamente en algunos tejidos, como la médula ósea o el hígado, cuando se provoca la división celular mediante cultivos *ex vivo* o mediante tratamiento con fármacos (5-fluorouracilo en médula ósea y tetracloruro de carbono en hígado). La concentración de partículas víricas recombinantes en los sobrenadantes de las líneas celulares productoras es también un factor limitante. Los retrovirus recombinantes son relativamente lábiles en comparación con otros virus. Se ha intentado purificar o concentrar las partículas, aunque ello ha dado como resultado una pérdida considerable de capacidad de transducción. Los títulos habituales de 10^5 a 10^6 partículas víricas/ml de sobrenadante a veces resultan insuficientes, en especial para la terapia génica *in vivo*, ya que los viriones recombinantes son inactivados rápidamente por el sistema del complemento. Otra limitación de los vectores retrovíricos está relacionada con el tamaño de la secuencia que debe insertarse, que no debe superar las 8 kb para que pueda ser empaquetada eficazmente y no influya negativamente en el título obtenido. Ello implica que algunas secuencias de ADN complementario como la del gen de la distrofina, de 14 kb, no puedan incluirse en vectores retrovíricos.

Finalmente hay que considerar también cuestiones de seguridad en torno al uso clínico de los vectores retrovíricos. Existe la posibilidad de que se generen virus «silvestres» con capacidad de replicación mediante recombinación homóloga de secuencias retrovíricas, principalmente en las líneas celulares productoras. Además, la integración aleatoria del provirus recombinante en el

genoma celular podría provocar la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores. Sin embargo, estudios de toxicidad en modelos animales finalizados recientemente han indicado que no hay riesgo significativo en el uso de los sistemas retrovíricos actuales para terapia génica.

1.2. Vectores adenovíricos

Los adenovirus son patógenos débiles que afectan principalmente las vías respiratorias y no se han asociado a enfermedades malignas. Cada partícula vírica contiene una molécula de ADN de doble cadena de tamaño considerable (36 kb) y entra en las células mediante endocitosis mediada por receptores, seguido de la rotura del correspondiente endosoma y migración del genoma adenovírico al núcleo donde permanece en forma extracromosómica. El genoma adenovírico comprende una serie de genes que se expresan al principio de la infección y codifican proteínas reguladoras, y una serie de genes tardíos, que codifican proteínas estructurales (fig. 76-2). Cuando el genoma vírico entra en la célula, se activan los genes que se expresan inicialmente (E_1). Ellos a su vez activan otros genes reguladores importantes E_2, E_3 y E_4. En la segunda fase de replicación se expresan los genes tardíos (L_1-L_5), produciendo más virus que finalmente provocan la muerte de la célula. El actual conocimiento de la genética molecular del adenovirus posibilita su manipulación como vehículo para terapia génica.

La construcción de vectores adenovíricos se realiza mediante recombinación homóloga entre ADN genómico del adenovirus y un plásmido que contiene el gen de interés flanqueado por una región de secuencia idéntica a la del adenovirus. Los vectores adenovíricos actuales derivan de los serotipos humanos 2 y 5, en los cuales se ha eliminado o alterado la región esencial E_1 para evitar la replicación viral. Dicha región se sustituye por el conjunto promotor/gen de interés. La recombinación ocurre después de transfectar el plásmido junto con el ADN vírico a la línea celular humana 293, insertándose el gen de interés en el genoma del adenovirus. Las células 293, que expresan constitutivamente la región E_1, sirven como fuente de proteínas E_1 en el ensamblaje de las partículas víricas recombinantes. La mayoría de vectores adenovíricos actuales contiene también una deleción en la región no esencial E_3, lo cual permite acomodar fragmentos de ADN recombinante mayores.

Los vectores adenovíricos ofrecen varias ventajas sobre otros métodos de transferencia génica: *a)* pueden infectar la mayoría de tipos celulares de mamífero; *b)* pueden producirse a títulos elevados ($\geq 10^{12}$ partículas/ml) mediante su propagación en células 293 y su posterior purificación en gradientes de cloruro de cesio, por lo cual resultan adecuados para terapia génica *in vivo*; *c)* a diferencia de los vectores retrovíricos, son capaces de transducir eficientemente células quiescentes como neuronas y hepatocitos, y *d)* el hecho de que los vectores adenovíricos generalmente no se integran en el genoma de las células transducidas elimina el peligro potencial de mutagénesis por inserción.

Las principales desventajas de los vectores adenovíricos son: *a)* la expresión del gen terapéutico es transitoria y *b)* producen inducción de una respuesta inmunitaria fuerte en las células hospedadoras, contra pequeñas cantidades de proteínas víricas sintetizadas por el vector. Recientemente se ha obtenido la última generación de vectores adenovíricos, con una mutación termosensible en la región E_{2A}, lo cual los hace menos inmunogénicos.

1.3. Vectores basados en el virus del herpes

La compleja capacidad codificadora del genoma del herpes incluye, además de proteínas reguladoras y estructurales, proteínas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Por ejemplo, el virus del herpes simple 1 (VHS-1) de 152 kb es el más utilizado para la construcción de vectores y codifica 72 proteínas diferentes. Después de la infección celular y la migración del genoma vírico al núcleo de la célula hospedadora, los virus del herpes pueden entrar en un período de latencia y mantenerse como episomas circulares, o comenzar un ciclo de replicación lítica con producción de viriones y lisis celular.

Los virus del herpes simple 1 son virus neurotróficos, por lo que vectores derivados de dichos virus pueden proporcionar una estrategia única para obtener la persistencia del ADN recombinante en células del sistema nervioso central.

Se han desarrollado dos estrategias para la construcción de vectores basados en el virus del herpes simple 1, que pueden expresar genes exógenos en células huésped. En la primera estrategia, similar a la producción de adenovirus, los vectores víricos se generan mediante recombinación entre un virus receptor y un plásmido donante que incluye una secuencia homóloga a la del virus receptor. En la segunda estrategia, los minivirus recombinantes se producen por complementación de un virus defectivo con capacidad de replicación, con un plásmido que contiene un origen de replicación y una señal de empaquetamiento víricos más el transgén de interés. Sin embargo, es difícil generar *stocks* de virus del herpes recombinantes completamente incapaces de replicarse, debido a la compleja regulación que presenta su replicación.

Las ventajas de los vectores basados en el virus del herpes simple comprenden la capacidad de transducir gran variedad de tipos celulares, la capacidad de transducir células quiescentes, la disponibilidad de *stocks* de título alto (10^5-10^9 partículas/ml) y la capacidad de incorporar secuencias transgénicas grandes (hasta 30 kb).

Algunos vectores derivados del virus del herpes simple 1 se han utilizado satisfactoriamente para expresar genes en cerebro de ratón mediante inyección estereotáxica. Sin embargo, el número de células transducidas es generalmente bajo, las células transducidas se encuentran localizadas en el lugar de la inyección y la expresión transgénica es transitoria. Además, otras limitaciones como la citotoxicidad y la moderada o completa eliminación de la expresión transgénica, mediadas por el propio genoma del virus, han impedido que la expresión de los genes de interés a largo plazo sea elevada y estable. Por lo tanto, dicho sistema está aún en vías de desarrollo.

1.4. Vectores basados en el adenovirus asociado

Los adenovirus asociados (AAV) son miembros de la familia de los parvovirus y no se han relacionado con nin-

guna enfermedad humana. Dichos virus son relativamente pequeños (4,7 kb), estables y pueden infectar también una gran variedad de células humanas. Pueden propagarse como virus líticos o mantenerse como provirus, que se integran en el ADN de la célula hospedadora. En un proceso de infección, para una replicación eficiente, el adenovirus asociado requiere coinfección con adenovirus o virus del herpes simple; de ahí la clasificación del AAV como un virus defectuoso.

El genoma vírico está compuesto por ADN monocatenario con dos repeticiones terminales invertidas *(ITR)* de 145 bases. Las primeras 125 bases de estas repeticiones se repliegan para formar una doble cadena en forma de «T» que se cree que actúa como cebador para la replicación del ADN vírico. Durante el ciclo de infección, el virus se integra en el genoma celular como ADN de doble cadena (fig. 76-2). Todas las etapas de biosíntesis vírica tienen lugar en el núcleo de la célula hospedadora. El genoma vírico produce como mínimo seis tránscritos a partir de tres promotores internos y los dos principales marcos abiertos de lectura, los genes *rep* y *cap.* Dichos genes codifican como mínimo cuatro y tres polipéptidos, respectivamente. *Cap* codifica proteínas estructurales, mientras *rep* codifica proteínas responsables de la replicación vírica.

Los vectores AAV actuales incorporan simplemente las dos repeticiones terminales de 145 bases que flanquean el transgén de interés, que sustituye a los genes *rep* y *cap.* Dichos vectores requieren complementación con proteínas víricas para replicarse y encapsidarse. El vector se recupera a partir de lisados celulares. Las partículas recombinantes pueden transducir eficientemente células diana y el gen de interés, flanqueado por las *ITR,* puede integrarse en el genoma celular. El procedimiento actual para producir partículas víricas recombinantes utiliza una cotransfección de células (normalmente se emplean las líneas celulares humanas KB o 293) infectadas con adenovirus, con el vector AAV y con un plásmido de ayuda que expresa las proteínas *rep* y *cap.* Estos dos plásmidos se construyen de manera que no contengan secuencias homólogas, para evitar la síntesis de virus «silvestres» mediante recombinación homóloga. Las células transfectadas se cultivan durante 48 horas y se lisan. Posteriormente, el lisado se trata a 56 °C para eliminar las partículas de adenovirus (AAV es resistente a dicho tratamiento). Los rendimientos de partículas recombinantes varían entre 10^6 y 10^7 partículas por cada placa de células de 100 mm, las cuales pueden concentrarse hasta 10^{12} por centrifugación.

La integración del genoma de los adenovirus asociados en el ADN del hospedador es menos eficiente y precisa que la integración retrovírica, puesto que en dicho proceso se producen frecuentemente pequeñas deleciones y/o reordenamientos. Sin embargo, los genomas integrados de AAV son estables. Una propiedad característica de los adenovirus asociados es que la integración de su genoma vírico se produce dentro de una pequeña región del cromosoma 19. No obstante, no parece que ninguno de los adenovectores asociados, construidos hasta la fecha, conserve dicha propiedad. Otra limitación de los vectores AAV es la restricción en el tamaño de las secuencias transgénicas que deben acomodarse, que no puede superar las 4,5 kb.

Recientemente, experimentos *in vivo* han demostrado que los vectores AAV pueden persistir y expresar el transgén en células de crecimiento lento o incluso quiescentes, sin que se observen respuestas inflamatorias o inmunológicas tóxicas.

1.5. Otros vectores víricos

Actualmente se está considerando gran variedad de tipos víricos para su caracterización como vectores en terapia génica: virus de la vacuna, virus de la hepatitis δ, virus de la hepatitis B, virus de la polio, virus del sida, *Sindbis/Semliki forest virus*, etc. Sin embargo, los sistemas de empaquetamiento/complementación para producir dichos vectores no están aún lo suficientemente desarrollados.

2. Métodos físicos y químicos

Aunque la mayor parte de la investigación en terapia génica se ha centrado en el uso de virus recombinantes para transferir genes a células alteradas, se ha progresado también en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitirán formular a los genes como productos farmacéuticos convencionales y su administración directa a los pacientes. Estos sistemas de transferencia génica no víricos se denominan a veces *virus artificiales* ya que imitan con frecuencia funciones biológicas de los sistemas víricos.

Sin embargo, los sistemas de transferencia no víricos difieren de los sistemas de transferencia víricos en cuanto a su composición, elaboración, caracterización y perfil terapéutico, y entrañan también riesgos clínicos y comerciales diferentes. Estudios en animales demuestran que los métodos actuales de transferencia génica no vírica son menos eficientes que los métodos víricos para introducir genes a un gran número de células *in vivo*; sin embargo, son relativamente más seguros y más flexibles en cuanto al tamaño y composición de las secuencias que deben transferirse. Actualmente se están realizando ensayos clínicos que incluyen métodos de transferencia no vírica aprobados en Estados Unidos y Europa. Algunos métodos de transferencia génica no víricos, como los liposomas y los lípidos catiónicos fueron desarrollados inicialmente para la administración controlada de fármacos convencionales y productos biológicos.

La transferencia génica no vírica se está realizando actualmente en tejidos accesibles por administración intersticial directa, como músculo, tumores sólidos, piel y epitelio pulmonar, así como en tejidos accesibles al compartimiento vascular, como el endotelio pulmonar y los hepatocitos, obteniéndose una expresión transitoria de los productos génicos terapéuticos.

El reto de la terapia génica no vírica consistirá en desarrollar medicinas *génicas* que puedan distribuirse, prescribirse y administrarse como medicinas tradicionales para enfermedades comunes, y que muestren perfiles de seguridad y eficacia similares a los fármacos y productos biológicos convencionales.

2.1. ADN purificado

Uno de los obstáculos más importantes de la transferencia de ADN purificado radica en que los mismos plás-

midos son partículas con carga negativa neta y con un diámetro hidrodinámico que supera los 100-200 nm. Debido a estas características, es improbable que el ADN se difunda lejos del lugar de inyección o que atraviese sin dificultad barreras, como el endotelio, el epitelio queratinizado o la barrera hematoencefálica. Por el contrario, el ADN introducido en el espacio vascular será captado y eliminado fácilmente del organismo por células reticuloendoteliales.

A pesar de ello, se ha inyectado ADN recombinante en varios tejidos para evaluar su incorporación y expresión. Aunque la eficiencia de transferencia génica utilizando dicho procedimiento es baja, unos pocos tejidos, en especial músculo, tiroides y tejido sinovial, expresan los genes recombinantes inyectados. Se desconoce el mecanismo por el que dichas células incorporan y expresan el ADN purificado. Aunque la inyección directa de ADN en músculo puede ser útil para vacunación, dicho procedimiento no es válido para el tratamiento de enfermedades sistémicas como la distrofia muscular de Duchenne.

Para intentar aumentar *in vivo* la incorporación celular de ADN purificado se ha descrito otro método que utiliza el bombardeo con micropartículas inertes de oro recubiertas de ADN que se proyectan en los tejidos diana mediante una «pistola génica». Con dicho procedimiento se han transferido genes a varios órganos, como piel, hígado y músculo, aunque la expresión se observa solamente en las capas más superficiales del tejido tratado. Dicho método se ha usado también para expresar antígenos para vacunación y para la cicatrización de heridas en un modelo experimental animal.

2.2. Liposomas

Recientemente se ha destacado el uso de los lípidos catiónicos que forman complejos con ADN, como reactivos importantes para transferencia génica, tanto *ex vivo* como *in vivo*. Formulaciones de ADN con lípidos catiónicos, como DOTMA (bromuro de 1,2-dioleil-oxipropil-3-trimetil-amonio) o análogos, y un fosfolípido neutro, como DOPE (dioleil-fosfatidil-etanolamina), producen complejos lípido-ADN capaces de introducirse en las células con eficiencias que pueden sobrepasar el 90 % en algunas líneas celulares y cultivos primarios. Los complejos lípido-ADN en dichas formulaciones no son verdaderos liposomas, sino que el lípido catiónico forma una partícula que condensa el ADN mediante interacciones iónicas. Dichos complejos pueden incluir también varias moléculas de plásmido por interacciones hidrófobas entre los lípidos unidos.

El tamaño y la carga del complejo lípido-ADN y la eficiencia de transferencia génica se pueden optimizar alterando la composición de lípidos y ADN del complejo. Aunque varias combinaciones de lípidos catiónicos y otros lípidos muestran eficiencias de transferencia génica diferentes en distintos tipos celulares, no se ha establecido un patrón lipídico ideal.

Los lípidos catiónicos se han utilizado para transferir genes a varios tejidos *in vivo*. Los pulmones al parecer son particularmente susceptibles a transferencia génica mediada por liposomas catiónicos administrados por vía intratraqueal o incluso intravenosa, aunque se desconoce su mecanismo de actuación. Estudios de expresión de α-antitripsina y del producto génico de la fibrosis quística (CFTR) en pulmones de animales han posibilitado el comienzo de ensayos clínicos de terapia génica para la deficiencia de dichas proteínas utilizando liposomas. Varios estudios han empleado complejos de lípido catiónico-ADN administrados directamente a tumores para aumentar su inmunogenicidad, en terapia antitumoral. Se han propuesto también ensayos clínicos usando lípidos catiónicos para transferir el gen que codifica la interleucina 2 (IL-2) a tumores con el fin de provocar una respuesta inflamatoria antitumoral.

D. APROXIMACIONES INNOVADORAS PARA TERAPIA GÉNICA

El vehículo o vector ideal para terapia génica tendría que transferir el gen terapéutico eficiente y específicamente a los tejidos diana apropiados. Una vez en el interior de la célula, el gen terapéutico tendría que ser transportado al núcleo donde se mantendría en un plásmido funcional o se integraría de manera estable, y a ser posible específica, en un cromosoma celular. Finalmente, tendría que expresarse de forma predecible y controlada en niveles adecuados en función de la célula o tejido.

Sin embargo, la amplia gama de enfermedades susceptibles de ser tratadas mediante terapia génica implica una gran dificultad a la hora de diseñar un único sistema de transferencia génica universalmente apropiado.

Recientemente se ha progresado en la incorporación de características que aumentan la especificidad de acción en la mayoría de los sistemas actuales de terapia génica. Dichas características pueden ser: *a)* en cuanto a reconocimiento de la superficie celular diana, mediante manipulación de los componentes de reconocimiento superficiales de virus y liposomas, y/o *b)* respecto a restricciones transcripcionales en las células huésped, mediante la incorporación de elementos transcripcionales en el plásmido o genoma vírico, de manera que el gen terapéutico se exprese sólo en ciertos tipos celulares y a niveles deseados.

1. Transferencia génica dirigida

1.1. Vectores retrovíricos

El principal determinante de la capacidad infectante de los retrovirus es la interacción entre receptores específicos de la membrana de la célula hospedadora y glucoproteínas situadas en la envuelta lipídica de la partícula retrovírica. Sin embargo, la mayoría de retrovirus tienen

capacidad para infectar diferentes tipos celulares dado que los receptores celulares con los que interaccionan se encuentran ampliamente distribuidos.

La mayor parte de los vectores retrovíricos y líneas empaquetadoras producidas hasta el momento se basan en virus de leucemia murina (MLV) que, dependiendo de su tropismo (capacidad de infección), pueden clasificarse a efectos de transferencia génica, en *ecotrópicos* (infectan células murinas) y *anfotrópicos* (infectan prácticamente todas las células de mamíferos). Por lo tanto, para diseñar vectores retrovíricos dirigidos se ha de restringir la promiscuidad de tropismo de las partículas anfotrópicas o conferir a las partículas ecotrópicas una afinidad restringida para ciertas células humanas. Esto se está estudiando actualmente mediante métodos diversos.

a) Manipulación genética de la línea productora de forma que, en las partículas víricas, la envuelta anfotrópica o la ecotrópica se sustituye por una proteína diferente, vírica o no, que aporta la afinidad deseada (seudotipación). Muy recientemente se ha demostrado la transducción de neuronas que utilizan vectores basados en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida, que se seudotiparon con la glucoproteína de la envuelta del virus de la leucemia murina de Moloney, habitualmente utilizado para experimentos de terapia génica.

b) Dotación directa de una determinada afinidad a la glucoproteína de la envuelta mediante ingeniería genética. Actualmente, la adición de dominios proteicos es la mejor aproximación para el diseño de envueltas dotadas de diferentes especificidades, ya que éstas se suelen expresar eficientemente en las partículas víricas y son capaces de modificar la dirección de unión de los viriones. La dificultad reside en que dichos dominios deben plegarse separadamente y no interferir con otros dominios esenciales de la envuelta retrovírica. Por ejemplo, se han expresado factores de crecimiento y fragmentos de anticuerpos monoclonales como extensiones aminoterminales del dominio de superficie de la envuelta del virus de la leucemia murina de Moloney. Sin embargo, hasta el momento la eficiencia de transducción resultante de las partículas víricas dirigidas obtenidas a partir de dicha aproximación ha sido muy baja o nula.

c) Estrategias que emplean conjugados moleculares, en las que se acoplan ligandos a la superficie de la partícula retrovírica. Los hepatocitos poseen un receptor que interioriza eficientemente las asialoglucoproteínas. Se ha conjugado lactosa a partículas retrovíricas ecotrópicas, lo cual les permitió ser reconocidas como asialoglucoproteínas, por lo que se amplió su tropismo para incluir células humanas de hepatoma.

1.2. Vectores adenovíricos

Aunque las enfermedades provocadas por adenovirus asientan comúnmente en el epitelio respiratorio o el tracto gastrointestinal, parece que sus receptores celulares están ampliamente distribuidos. Por lo tanto, el problema, como en el caso de los retrovirus, es limitar su tropismo a un determinado tejido.

A partir de las proteínas adenovíricas responsables de unión e interiorización se están estudiando estrategias para manipular el tropismo del adenovirus. Por un lado, se puede limitar la infección provocada por adenovirus en la etapa de su unión a la célula sustituyendo la región carboxiterminal de la fibra pentón, una de las subunidades que componen la cápsida, por un ligando que confiera un determinado tropismo; por ejemplo, un hapteno de anticuerpo. Por otro lado, también se puede sustituir una determinada región de la base pentón (otra subunidad de la cápsida) por secuencias que tengan afinidad por un ligando diferente a las integrinas, su ligando natural.

1.3. Liposomas

Para la transferencia génica dirigida, los liposomas o complejos lípido-ADN convencionales tienen la desventaja de ser eliminados fácilmente por células del sistema reticuloendotelial, particularmente macrófagos residentes en hígado, bazo y médula ósea. Dicha interacción con el sistema reticuloendotelial se puede retrasar considerablemente, aunque no eliminar, utilizando liposomas llamados *stealth* que incluyen sustancias cargadas negativamente, como gangliósido GM1 o polietilenglicol.

Asimismo, se están estudiando diferentes sistemas para dirigir los liposomas hacia tipos celulares específicos. El acoplamiento de anticuerpos a los liposomas (inmunoliposomas) puede determinar especificidades diferentes dependiendo del anticuerpo incorporado. Por ejemplo, se ha observado que acoplando a liposomas un anticuerpo contra células de glioma, se puede incrementar hasta siete veces la eficiencia de transferencia génica a dichas células en cultivo. Se pueden conjugar también a liposomas otros ligandos, como factores de crecimiento y hormonas. La inyección intravenosa de liposomas conjugados con transferrina a un modelo animal de conejo dio como resultado una localización del transgén en eritroblastos de médula ósea.

Sin embargo, no es suficiente dotar al vector de una capacidad de unión específica; el liposoma debe contener un ligando que posibilite su fusión con las membranas celulares, puesto que el ADN debe llegar intacto hasta el núcleo. La incorporación de glucoproteínas víricas de superficie a liposomas podría crear un sistema de transferencia génica con las propiedades de unión e interiorización eficientes propias de los virus, pero sin las desventajas de éstos en cuanto a seguridad. Estudios en dicha área están desarrollando un sistema para dirigir liposomas al epitelio respiratorio mediante su conjugación a proteínas de superficie del virus respiratorio sincitial, responsable de infecciones en las vías respiratorias.

1.4. Conjugados moleculares

La conjugación de un plásmido a un determinado ligando con afinidad por un tejido o tipo celular puede proporcionar especificidad de unión. Ello se consigue mediante la unión covalente de un policatión como polilisina al ligando. Posteriormente, el policatión se une al ADN y lo condensa mediante interacciones electrostáticas, exponiendo el ligando en la superficie del conjugado. Sin embargo, el sistema resultante es muy ineficiente ya que la mayoría de procesos de endocitosis mediada por receptores dirigen los conjugados a los lisosomas, donde la mayor parte del ADN resulta degradado.

Recientemente se ha desarrollado una nueva generación de conjugados moleculares. Mediante la unión de los adenovirus al conjugado se puede crear un vector muy eficiente gracias a la capacidad de las proteínas adenovíricas de romper el endosoma antes que el vector sea de-

gradado. Sin embargo, este proceso elimina la especificidad de unión conferida por el ligando, ya que el complejo puede penetrar las células tanto mediante interacción con el receptor del ligando como con el receptor adenovírico, que se encuentra ampliamente distribuido. Para dotar de especificidad a dichos complejos, será necesario utilizar cápsidas adenovíricas modificadas, que mantengan el mecanismo de escape lisosómico, pero que no puedan interaccionar con el receptor adenovírico. Aun así, es poco probable que dichos complejos puedan aplicarse para terapia génica *in vivo* fundamentalmente debido al tamaño del complejo (los conjugados transferrina-policatión tienen aproximadamente un diámetro de 100 nm; en complejos con adenovirus serían incluso mayores) que impide su penetración en los tejidos y a la potencial inmunogenicidad de las proteínas del adenovirus.

2. Transferencia génica modulada

2.1. Restricción a nivel transcripcional

Otra forma de conseguir que los vectores actuales de terapia génica adquieran especificidad es limitar, a nivel transcripcional, la expresión del gen terapéutico a determinados tejidos diana.

Una expresión génica regulada correctamente puede incluir, además de la secuencia promotora, elementos distantes situados en posición 5' o 3' de la región codificadora. Dichos elementos, que ya se han identificado para varios genes, actúan junto con el promotor y permiten la expresión específica en un determinado tejido a niveles adecuados, independientemente del sitio de integración del transgén. Sin embargo, la utilización de dichos módulos transcripcionales para terapia génica *in vivo* resultaría problemática debido a su considerable tamaño, por lo que actualmente su uso está restringido para estrategias *ex vivo*.

Cuando un déficit monogénico produce una enfermedad que se manifiesta en más de un tejido, la estrategia más utilizada para limitar adecuadamente la expresión del ADN complementario terapéutico radica en el uso de los propios elementos celulares de promotor/aumentador que presenta el gen defectuoso. Dichos elementos se activan solamente si existen factores de transcripción nucleares específicos del tejido o tejidos diana. Además, el uso de promotores celulares, al contrario que los víricos, reduce la probabilidad de que se produzca una pérdida de expresión del ADN complementario debido a inactivación de las secuencias por metilación u otros mecanismos. Por lo tanto, con los promotores celulares se puede obtener expresión a largo plazo, restringida a determinados tejidos. Por ejemplo, se ha utilizado el promotor de la creatín-cinasa en un plásmido junto con el ADN complementario de la distrofina, para restringir la expresión de este gen a músculo esquelético y cardíaco. Además, en ratones *mdx* (modelo murino para la distrofia muscular de Duchenne), transgénicos para dicho plásmido, se observó la corrección de los síntomas distróficos.

2.2. Regulación intracelular

Para controlar a voluntad la actividad de un gen terapéutico, no a nivel tisular sino a nivel intracelular, se ha introducido la utilización de fármacos o ligandos pequeños cuya administración o eliminación pueda provocar la expresión génica. Un ejemplo de este tipo de sistemas es el formado a partir de un activador transcripcional híbrido, que comprende el dominio de unión de ADN GAL4 de levadura fusionado al dominio activador VP16 del virus del herpes simple y a un dominio de unión mutante del receptor de progesterona. Dicho sistema muestra elevada afinidad por RU486, un antagonista de la progesterona. Se ha demostrado que la capacidad de activación transcripcional de la proteína híbrida GAL4-VP16 es reversible y depende de la presencia de RU486 a concentraciones inferiores a las necesarias para inhibir la acción de la progesterona *in vivo*.

3. Cromosomas mamíferos artificiales

La expresión génica estable a partir de elementos extracromosómicos se limita actualmente al uso de plásmidos incorporados a células quiescentes y los niveles de expresión se establecen en dichos plásmidos por incorporación de elementos reguladores transcripcionales y postranscripcionales. El desarrollo de elementos extracromosómicos estables y con capacidad de replicación es un área de investigación con considerable potencial en el futuro. Los cromosomas mamíferos artificiales (MAC) que contienen como elementos funcionales esenciales el centrómero (secuencia central de los cromosomas, que forma una estructura para unirse a los microtúbulos en el proceso de división celular), los telómeros (secuencias finales de los cromosomas) y el origen de replicación pueden transformarse en vectores no víricos de interés. Sin embargo, hasta el momento solamente se han caracterizado con detalle los telómeros mamíferos y no se avanzará en este campo hasta que los centrómeros y los orígenes de replicación se caractericen y puedan manipularse.

II. ESTUDIOS DE TRANSFERENCIA GÉNICA. ENSAYOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

1. Estudios de marcaje

El marcaje genético de células hemopoyéticas no produce un beneficio inmediato a los pacientes, pero la información obtenida de dichos estudios ayuda a mejorar los resultados de terapias que emplean el trasplante de precursores hemopoyéticos (HSC) con el fin de erradi-

car tumores. También ayuda a conocer con mayor profundidad la biología de los HSC y a mejorar la eficiencia de la transferencia y expresión génicas.

1.1. Marcaje de linfocitos infiltradores de tumores

El marcaje de linfocitos aislados de tumores sólidos (TIL) fue el primer experimento de transferencia génica a seres humanos aprobado en Estados Unidos en 1989. En dicho experimento se marcaron *ex vivo* TIL aislados de pacientes con cáncer en estadios avanzados mediante transducción con un vector retrovírico que contenía el gen de la resistencia a la neomicina *(neo)* como marcador selectivo y se reinfundieron al paciente. Los resultados obtenidos demostraron que las células manipuladas podían ser devueltas al paciente sin ningún riesgo y posteriormente se podían detectar *in vivo*.

1.2. Marcaje de células hemopoyéticas

Para diferentes enfermedades malignas, la recuperación de precursores hemopoyéticos puede mejorar la esperanza de vida de los pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia. Sin embargo, la recidiva es la causa principal por la cual dicho tratamiento suele ser ineficaz. La posibilidad de que las células reinfundidas al paciente pudieran contribuir a la recidiva condujo a una evaluación exhaustiva de las técnicas utilizadas para «limpiar» la médula ósea con el fin de eliminar las células malignas. Ello se realizó marcando la médula ósea recogida del paciente y analizando posteriormente la presencia del gen marcador en células malignas cuando se producía la recidiva.

Dichos estudios empezaron en 1991 e incluían pacientes con leucemia mieloide aguda y con neuroblastoma. La médula ósea de dichos pacientes se transdujo *ex vivo* con vectores retrovíricos análogos a los empleados en el estudio de marcaje de TIL. Los datos recogidos demostraron que la médula ósea obtenida después de los tratamientos de «limpieza» puede contener aún células tumorales residuales que contribuyen a la recidiva de la enfermedad. Así pues, será necesario mejorar los métodos de «limpieza» para mayor eficiencia en el trasplante autólogo de médula ósea. Asimismo, otros estudios de marcaje para analizar la causa de la recidiva en la leucemia aguda, cáncer de mama y mieloma no han mostrado hasta el momento recidivas en las que se encuentre células hemopoyéticas marcadas con el gen *neo,* probablemente porque las técnicas actuales de marcaje aún son ineficientes.

Actualmente existe mayor interés en los estudios de marcaje con retrovirus para analizar la eficiencia de transducción de las células hemopoyéticas precursoras antes de utilizarlas para trasplante. Estudios en la población infantil han demostrado que el gen marcador *neo* se detecta en el 2-15 % de las células precursoras después del trasplante autólogo de médula ósea y se expresa durante más de 3 años en la población hemopoyética descendiente. Dichos experimentos de marcaje permitirán valorar el efecto de la administración de factores de crecimiento sobre la capacidad de colonización de las células hemopoyéticas precursoras a corto y largo plazo, y sobre su transducibilidad. Asimismo servirán para identificar fenotípicamente a dichas células con el fin de estudiar con mayor profundidad su biología.

2. Estudios terapéuticos

2.1. Enfermedades genéticas clásicas

De la multitud de enfermedades genéticas que se han descrito para las cuales no existen actualmente tratamientos satisfactorios, sólo unas pocas han sido seleccionadas para ensayos clínicos de terapia génica. Entre ellas se encuentran enfermedades que afectan a células hemopoyéticas, como el déficit de adenosín-desaminasa y la enfermedad de Gaucher; enfermedades que afectan el hígado, como la hipercolesterolemia familiar, y enfermedades que afectan el pulmón, como la fibrosis quística (tabla 76-2).

a) Deficiencia de adenosín-desaminasa

La deficiencia de adenosín-desaminasa (ADA) es una enfermedad genética poco frecuente en la que los niños afectados carecen de esta enzima necesaria para la función normal de su sistema inmunitario.

En septiembre de 1990, una niña de 4 años que sufría deficiencia de ADA recibió una infusión de sus propios linfocitos T que habían sido manipulados *ex vivo* para introducirles una copia normal del gen de la ADA. Se escogió esta deficiencia de ADA como la primera enfermedad susceptible para terapia génica por varias razones: *a)* el gen había sido clonado y su correspondiente ADN complementario era del tamaño adecuado para insertarse fácilmente en un vector retrovírico; *b)* estudios previos de trasplante de médula ósea sugerían que solamente era necesario corregir los linfocitos T para curar la enfermedad; *c)* la cantidad de enzima necesaria para mantener la función del sistema inmunológico en determinados casos puede ser el 5-10 % del nivel normal, y *d)* las células T corregidas tienen una ventaja selectiva sobre las células deficientes en ADA.

A partir de dicho protocolo se demostró que los linfocitos de un paciente con inmunodeficiencia se pueden aislar, pueden crecer en el laboratorio, manipularse genéticamente y ser devueltos al propio paciente sin mayor riesgo (fig. 76-4). Los dos primeros pacientes han respondido positivamente a la terapia. El número total de linfocitos en su sangre ascendió a niveles normales y en el primer niño tratado la cantidad de enzima ADA en sus linfocitos T ascendió hasta el 25 % de los niveles normales. Además, durante una pausa de 6 meses y medio en su tratamiento, tanto el número de linfocitos manipulados genéticamente como los niveles de enzima ADA se mantuvieron constantes. Ello sugería que la vida media de los linfocitos corregidos era mayor de 6 meses y medio, y que dichos linfocitos proliferaban creando un nivel terapéutico de células corregidas. Sin embargo, es posible que las pocas células T corregidas no abarquen completamente el repertorio de un sistema inmunitario normal, por lo cual se ha iniciado ya una modificación al anterior protocolo en que células hemopoyéticas precursoras de sangre periférica se modifican mediante trans-

Tabla 76-2. Enfermedades con protocolos aprobados para ensayos clínicos de terapia génica

Enfermedad	Gen o secuencia transferida	Órgano o células diana	Vectores
Enfermedades hereditarias			
Enfisema familiar	α_1-Antitripsina	Vías respiratorias	Liposomas
Enfermedad granulomatosa crónica	$p47^{PHOX}$ (oxidasa)	Células mieloides	Retrovíricos
Fibrosis quística	CFTR	Vías respiratorias	Basados en el adenovirus asociado, adenovíricos y liposomas
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	Hepatocitos	Retrovíricos
Anemia de Fanconi	Gen de complementación del grupo C	Células precursoras hemopoyéticas	Retrovíricos
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Células precursoras hemopoyéticas	Retrovíricos
Síndrome de Hunter	Iduronato-2-sulfatasa	Linfocitos	Retrovíricos
Inmunodeficiencia combinada grave	Adenosín-desaminasa	Linfocitos	Retrovíricos
Enfermedades adquiridas			
Virus del sida	Ribozimas y sondas antisentido contra el virus del sida	Linfocitos	Retrovíricos
Enfermedad de las arterias periféricas	Factor de angiogénesis tumoral	Células endoteliales	Plásmidos (ADN purificado)
Artritis reumatoidea	Antagonista del receptor de IL-1	Células sinoviales	Retrovíricos
Cáncer	Genes supresores de tumores	Carcinomas de hígado, pulmón, etc.	Retrovíricos y adenovíricos
	VHS-timidín-cinasa/ganciclovir	Tumores cerebrales y de ovarios	Retrovíricos y adenovíricos
	ARN antisentido contra c-*fos*- y c-*myc*	Cáncer de mama	Retrovíricos
	Gen *MDR1*	Células hemopoyéticas	Retrovíricos
	Factor de necrosis tumoral	Linfocitos infiltradores de tumores	Retrovíricos
	Cofactor B7	Melanoma	Retrovíricos
	HLA-B7	Melanoma (HLA-B7 negativo)	Liposomas
	Citocinas	Tumores de pulmón, próstata, colon, etc.	Retrovíricos y liposomas
	Interferón γ	Melanoma maligno	Liposomas

CFTR: proteína reguladora transmembrana de conductancia de la fibrosis quística.

ducción con el mismo vector retrovírico empleado en el primer protocolo, para proporcionar una protección extraordinaria al sistema inmunitario del paciente.

b) Enfermedad de Gaucher

Está causada por una deficiencia de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, que hidroliza glucosilceramida en ceramida y glucosa. La acumulación de dicho glucolípido se produce principalmente en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, lo cual produce esplenomegalia, lesiones dolorosas en los huesos y en determinados casos lesiones neurológicas. Esporádicamente se ha utilizado con éxito el trasplante alogénico de médula ósea como modalidad terapéutica. Al igual que para la deficiencia de ADA, conocer la secuencia de ADN complementario del gen que codifica la glucocerebrosidasa y el hecho de que el principal tipo celular afectado derive del sistema hemopoyético, ha llevado a proponer a la terapia génica *ex vivo* utilizando vectores retrovíricos como tratamiento alternativo. En este caso, las células diana son también las células hemopoyéticas precursoras con capacidad de producir macrófagos corregidos en el paciente.

c) Hipercolesterolemia

En la hipercolesterolemia familiar hay un defecto en una de las proteínas principales implicadas en el metabolismo del colesterol, el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. cap. 55). El principal órgano responsable de

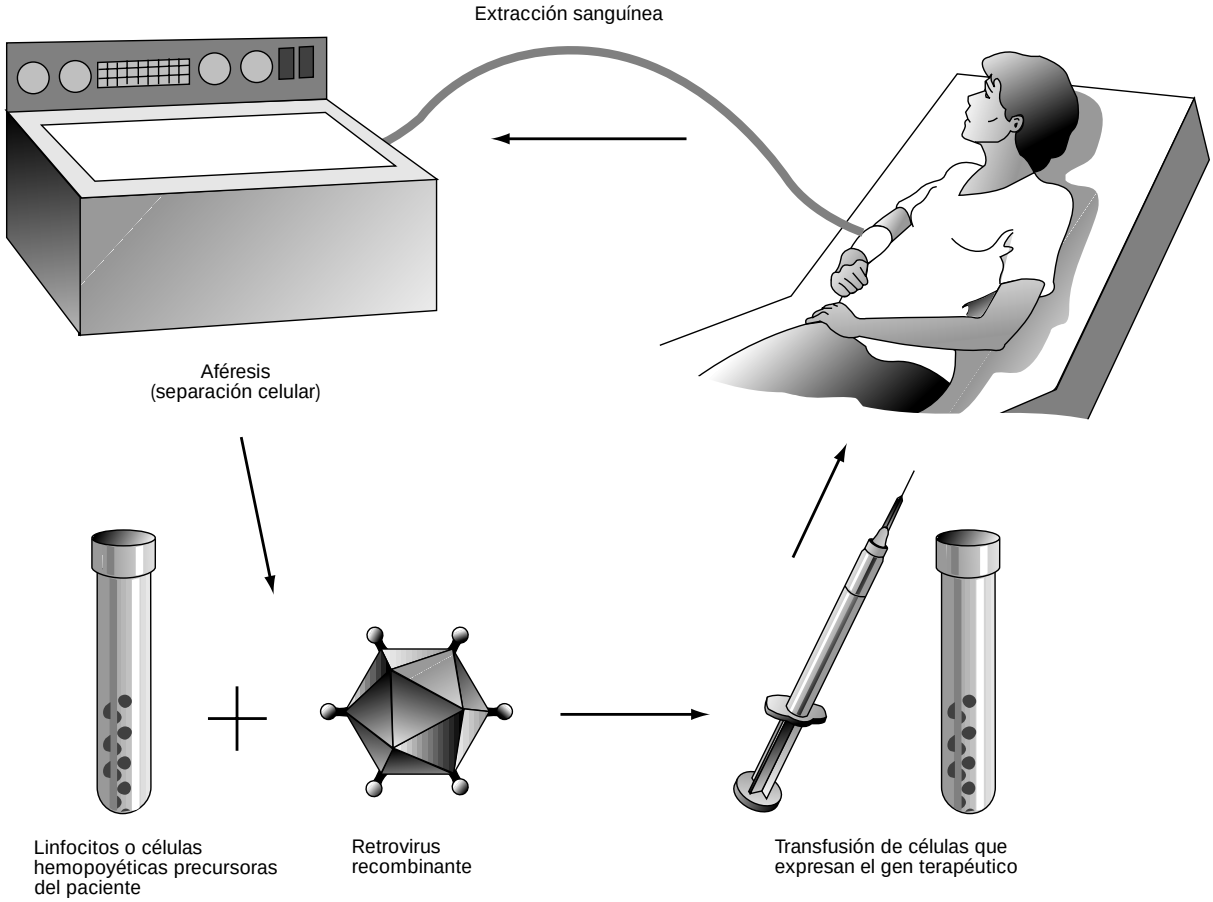


Fig. 76-4. Terapia génica *ex vivo* para el tratamiento de enfermedades que afectan células hemopoyéticas. Las células hemopoyéticas se extraen a partir de sangre o médula ósea del paciente. Después de ser sometidas a un proceso de purificación para enriquecer a la población de interés, las células resultantes se tratan con retrovirus recombinantes que contienen el gen terapéutico. Finalmente, las células corregidas se reintroducen al paciente mediante transfusión sanguínea.

la síntesis del receptor de LDL es el hígado. Los individuos afectados por dicha enfermedad genética tienen niveles extremadamente elevados de colesterol, lo cual predispone a enfermedades cardiovasculares prematuras.

Para tratar a individuos con esta deficiencia se ha iniciado un programa de terapia génica *ex vivo* en que se realiza una lobectomía hepática a los pacientes. El lóbulo extraído se procesa con colagenasa para obtener los hepatocitos deficientes, que se transducen mediante un vector retrovírico que contiene el gen del receptor de LDL. Finalmente, los hepatocitos transducidos se devuelven al paciente mediante inyección en el bazo y/o la vena porta. Los hepatocitos corregidos tienen la capacidad de eliminar el colesterol de la sangre, lo cual ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular. Dicho procedimiento había sido realizado previamente con éxito en un modelo animal de la enfermedad, el conejo hiperlipidémico Watanabe. Estudios aún en fase experimental están evaluando la eficiencia de otros sistemas de transferencia, como la terapia génica *in vivo* mediante retrovirus o adenovirus recombinantes.

d) Fibrosis quística

Siendo la enfermedad genética más común entre la población de raza blanca, la fibrosis quística se caracteriza por un defecto en la estimulación de la secreción de cloruros en el epitelio pulmonar debido a la alteración de una proteína reguladora transmembrana de conductancia de la fibrosis quística (CFTR) (v. cap. 43). Ello provoca infecciones pulmonares frecuentes, que pueden llegar a ser letales.

Para el tratamiento de esta enfermedad se ha considerado principalmente la terapia génica *in vivo*. Se ha demostrado la capacidad de los vectores adenovíricos para introducir genes en el epitelio pulmonar de modelos animales y ello ha promovido el inicio de ensayos clínicos para pacientes con fibrosis quística. Asimismo, se han iniciado ensayos clínicos utilizando transferencia génica por liposomas. Dado que ambas técnicas tienen como limitación el hecho de que la expresión génica es solamente transitoria, será importante evaluar las consecuencias de su uso repetido.

2.2. *Enfermedades de coagulación y otras enfermedades que implican la circulación sanguínea*

En estudios preclínicos se ha estudiado el desarrollo de métodos para aportar productos génicos a la circulación sanguínea. Se han realizado diversos estudios de transducción de tejidos primarios, como queratinocitos, mioblastos y fibroblastos. Algunos de estos experimentos han indicado que es posible la expresión génica a largo plazo *in vivo* después de trasplantar las células transducidas *ex vivo*.

En el caso de los queratinocitos, se han utilizado satisfactoriamente vectores retrovíricos y métodos de trasplante establecidos, aunque ningún producto génico expresado por dichos vectores se secretó a la circulación durante largo tiempo.

Experimentos con mioblastos y fibroblastos han demostrado expresión génica prolongada después de su trasplante. Para el tratamiento de la hemofilia B, después de inyectar por vía intramuscular mioblastos primarios transducidos con el gen que codifica al factor de coagulación IX humano, dicha proteína fue sintetizada eficientemente y excretada a la circulación durante más de 6 meses. En cuanto a los fibroblastos, se ha conseguido la expresión de β-glucuronidasa durante más de 5 meses y la corrección del defecto de acumulación lisosómica en ratones deficientes en dicha enzima. Sin embargo, en ambos estudios se tuvo que utilizar vectores que contenían promotores no víricos, ya que las regiones promotoras víricas (LTR) resultaron inactivas.

2.3. *Neuropatías*

Es muy probable que pronto se establezcan terapias génicas para varias enfermedades y lesiones del sistema nervioso central. Entre los estudios actuales de terapia génica para corregir neuropatías destacan los trasplantes de células manipuladas *ex vivo*.

Es probable que los injertos de células modificadas genéticamente para sintetizar y secretar factores tróficos o trópicos, o para producir componentes de vías neurotransmisoras, puedan mejorar disfunciones neuronales, incluso en caso de que se desconozcan las causas genéticas. Las enfermedades neurodegenerativas focales o los déficit neurológicos globales, como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, son claras candidatas para este tipo de terapia génica. Por ejemplo, es posible generar una rata modelo de la enfermedad de Parkinson mediante inducción de una degeneración de la vía dopaminérgica nigrostriatal mediante la neurotoxina 6-hidroxidopamina. En dicho modelo se pueden reconstituir durante un tiempo prolongado algunas de las funciones normales de dicha vía y, por lo tanto, el comportamiento anormal de la rata, mediante injertos de fibroblastos o mioblastos modificados para producir dopamina.

Sin embargo, uno de los objetivos principales en el desarrollo de terapias génicas para neuropatías es la administración directa, *in vivo*, del material genético a las células del sistema nervioso central. Existen dos obstáculos propios del cerebro que dificultan la transferencia génica: la barrera hematoencefálica y el hecho de que la mayoría de las células diana, por tratarse de neuronas posmitóticas, no puedan ser transducidas por vectores retrovíricos. Por lo tanto, se están analizando otros sistemas víricos que sean eficientes y capaces de infectar células quiescentes, como los vectores basados en el virus del herpes, vectores adenovíricos y vectores basados en los adenovirus asociados. Muy recientemente se ha producido un vector retrovírico basado en el virus del sida, de la familia de los lentivirus, capaz de transducir e integrar el transgén de manera estable en neuronas del sistema nervioso central.

2.4. *Enfermedades infecciosas: el sida como modelo*

Actualmente se están explorando dos estrategias diferentes para el tratamiento de enfermedades infecciosas, aunque ambas emplean células manipuladas genéticamente. La primera, denominada inmunización intracelular, está enfocada a conferir resistencia a la replicación vírica y a limitar la propagación del virus en el individuo infectado. La segunda estrategia es inmunológica, encaminada a aumentar la inmunidad antivírica utilizando células modificadas genéticamente para expresar proteínas víricas con el fin de provocar una respuesta celular inmunitaria, antivírica.

Un candidato obvio para tratamiento mediante inmunización intracelular es el sida. Puesto que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el agente etiológico causante del sida, infecta células hemopoyéticas, la inserción de genes de resistencia a dichas células podría reducir o incluso eliminar la propagación del virus en el organismo. Los genes de resistencia específicos para VIH tendrían que satisfacer tres criterios: *a)* tendrían que ser efectivos, *b)* tendrían que carecer de toxicidad y *c)* su función no debería afectarse por variaciones (p. ej., mutaciones) en el VIH.

Se ha propuesto un gran número de estrategias para disminuir la replicación del VIH utilizando inhibidores basados en ARN o inhibidores proteicos. Actualmente, dichos genes de resistencia se evalúan por su capacidad para inhibir la replicación del VIH cuando se transducen de manera estable a líneas de linfocitos T humanos (CEM, Jurkat, etc.). Los inhibidores basados en ARN son menos inmunogénicos, se pueden expresar a niveles más elevados y suelen ser más específicos. Los más utilizados son las sondas antisentido y los ribozimas. Otra aproximación para inhibir la replicación del VIH implica la expresión de proteínas VIH alteradas que tengan un fenotipo transdominante, como las formas mutantes de gag, rev, tat y env. Varios estudios han demostrado la eficiencia de una forma mutante de env al proteger células T de la replicación del VIH. Se ha descrito también la expresión intracelular de anticuerpos específicos para la envuelta del VIH.

Para la transferencia de los genes de resistencia vírica a células hemopoyéticas se emplean los vectores retrovíricos, aunque su eficiencia

aún es baja en dichas células y además se requiere división celular para su integración. Se están analizando también otros sistemas de transferencia génica, como los vectores basados en el adenovirus asociado.

El sistema inmunitario es un mecanismo de defensa extraordinario que limita la propagación de agentes infecciosos en el organismo. Las células T citotóxicas (CTL) son capaces de reconocer patógenos intracelulares y eliminar las células infectadas. Por lo tanto, dichas células serán particularmente efectivas en el control de enfermedades infecciosas que tienen una fase crónica, como el sida. Actualmente se están desarrollando estrategias para activar y aumentar respuestas de CTL al VIH utilizando vacunas generadas mediante ingeniería genética, que consisten en fibroblastos autólogos transducidos *ex vivo* con vectores retrovíricos que expresan proteínas del VIH como env o gag.

2.5. *Cáncer*

Durante los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer, lo cual ofrece nuevas oportunidades para su prevención y tratamiento. Existe hoy la posibilidad de emplear la terapia génica para tratar y destruir selectivamente las células tumorales. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia génica que han sido aprobados hasta la fecha están dirigidos al tratamiento de diferentes formas de cáncer. Ello es debido a: *a)* la situación clínica «incurable» de gran número de pacientes, *b)* los recursos disponibles para la investigación del cáncer y *c)* investigaciones en modelos animales sugieren que un mismo gen podría resultar útil para varios tipos de cáncer. Existen básicamente cuatro categorías de terapia génica contra el cáncer que se han aprobado para ensayos clínicos, que pueden catalogarse dentro de la inmunoterapia o de la terapia génica correctiva (tabla 76-2).

a) Modificación de la respuesta inmunitaria antitumoral del paciente

Ello se realiza mediante la inserción del gen que codifica la citocina IL-2 o de un gen de histocompatibilidad (HLA-B7) en las células tumorales del propio paciente. La introducción de estos moduladores inmunológicos estimulará el sistema inmunitario del paciente a identificar y destruir células tumorales.

El primer protocolo aprobado para terapia génica del cáncer insertó al gen que codifica el factor de necrosis tumoral (TNF-α) en linfocitos infiltradores de tumor (TIL) para aumentar su actividad antitumoral. En el protocolo clínico, los linfocitos transducidos *ex vivo* con un vector retrovírico se reinfunden a pacientes con melanoma metastásico avanzado. Un segundo protocolo comporta inmunizaciones con células tumorales autólogas transducidas con el gen TNF-α (vacunas autólogas).

Para producir dichas vacunas, se están incluyendo también en ensayos clínicos genes que codifican otras citocinas, introducidos en las células tumorales mediante vectores retrovíricos. Otros genes que codifican proteínas exógenas de histocompatibilidad y β_2-microglobulina, transferidos mediante complejos liposoma-ADN se han utilizado para modificar tumores *in situ* con el fin de aumentar la respuesta inmunitaria antitumoral (fig. 76-5).

b) Modificación de la médula ósea para quimioprotección

Esta categoría implica la modificación de la médula ósea del paciente para protegerla de los tratamientos de quimioterapia. Uno de estos protocolos utiliza el gen de la resistencia a múltiples drogas *(MDR1)* transducido a médula ósea para incrementar su tolerancia a fármacos utilizados comúnmente en quimioterapia, como vincristina, adriamicina y taxol, que muestran elevada toxicidad en dicho tejido. La posibilidad de utilizar dosis más elevadas de taxol en cáncer de mama y de ovario puede mejorar las respuestas a dicho tratamiento quimioterapéutico. Como los fármacos pueden resultar tóxicos para varios órganos cuando se administran a dosis elevadas (p. ej., el taxol es neurotóxico), será necesario proteger a más de un tejido del efecto tóxico del fármaco.

c) Manipulación de oncogenes y antioncogenes

El primer ensayo clínico que ha utilizado dicha estrategia ha sido la inserción del gen supresor de tumores, p53, y la inserción de una sonda antisentido contra el oncogén K-*ras,* para tratar el cáncer de pulmón. Las dos secuencias se introdujeron en el tumor mediante vectores retrovíricos. La inserción del gen p53 en las células malignas, que tenían el suyo propio inactivado, podría suprimir el fenotipo del tumor o provocar apoptosis (muerte celular). En dicho ensayo clínico, la tecnología antisentido dirigida contra K-*ras* se ha utilizado para inhibir la expresión de dicho oncogén.

Para ser efectiva, esta forma de terapia antitumoral necesita una elevada eficiencia de transferencia y expresión de las secuencias introducidas. Una cuestión importante a la que pueden responder estos ensayos clínicos es si las células tumorales alteradas genéticamente podrán adquirir resistencia a los genes introducidos. Muchos tumores que provienen de mutaciones múltiples en células somáticas tienen un alto grado de inestabilidad, que podría anular los efectos antitumorales del gen introducido al provocarle deleciones, reordenamientos, etc.

d) Protocolos enzima/profármaco

La terapia génica enzima/profármaco ataca las células tumorales basándose en la incorporación preferencial, mediante vectores retrovíricos, de genes suicidas que confieren sensibilidad a un determinado fármaco. Actualmente, todos los ensayos clínicos aprobados, entre los que se encuentra el tratamiento de tumores cerebrales *in vivo*, se basan en el sistema de la timidín-cinasa del virus del herpes simple (HS-tk) asociada al profármaco ganciclovir (GCV), antivírico estudiado en el capítulo 71.

La cinasa codificada por el gen HS-tk convierte al profármaco no tóxico GCV en una toxina metabólica que inhibe la polimerasa de ADN e impide la proliferación celular (la timidín-cinasa humana tiene una afinidad muy

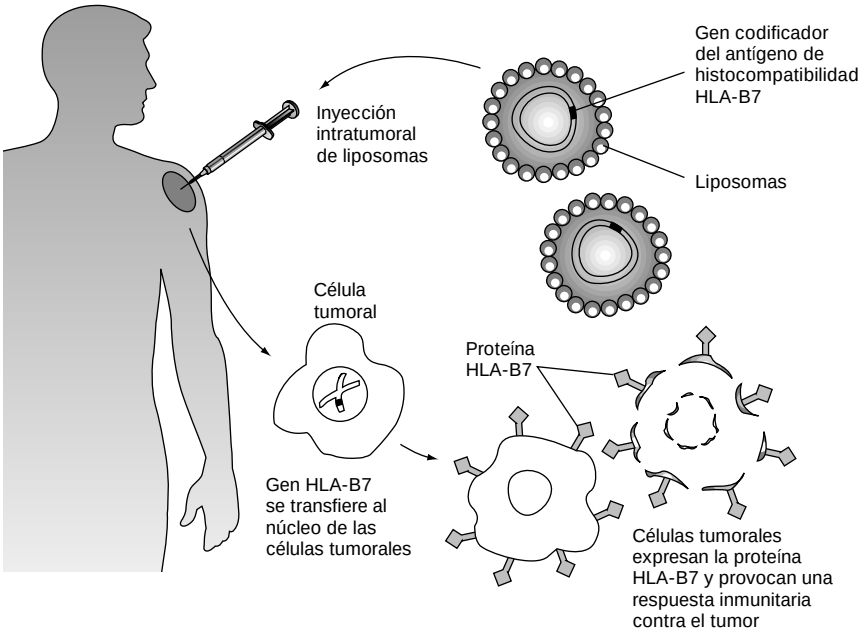


Fig. 76-5. Terapia génica *in vivo* para el tratamiento de melanoma. En dicho procedimiento, un vector de expresión que contiene el gen del antígeno de histocompatibilidad HLA-B7 se completa con lípidos que forman liposomas. Los liposomas se inyectan directamente a las células tumorales para que expresen la proteína HLA-B7 en su superficie celular, la cual es reconocida por el sistema inmunitario del paciente como extraña. Ello deberá provocar una respuesta inmunológica potente para destruir las células tumorales y producir una recidiva del melanoma.

baja por el GCV y por lo tanto no provoca toxicidad). Las células tumorales que han incorporado dicho gen mueren después de ser tratadas con GCV.

Una ventaja importante de dicho sistema es que no todas las células tumorales necesitan contener el gen HS-tk para lograr la destrucción del tumor. Las células tumorales que no contienen el gen terapéutico mueren también durante el tratamiento con GCV debido a la existencia de alguna célula transducida que sí lo contiene. Se desconoce el mecanismo que provoca la muerte indirecta de las células tumorales, aunque se ha denominado efecto adyacente.

Análogamente a otros tratamientos para terapia génica del cáncer, es probable que aparezcan mecanismos de resistencia a la combinación enzima/profármaco. Por lo tanto, para que dicho tratamiento sea totalmente efectivo, será necesario emplear varios genes suicidas, o combinaciones de genes suicidas y genes inmunomoduladores. Actualmente se están desarrollando otros sistemas enzima/profármaco, como el de la citosín-desaminasa/5-fluorocitosina.

III. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA GÉNICA

1. Logros alcanzados en terapia génica

Probablemente, la conclusión más importante de los ensayos clínicos de terapia génica hasta el momento es que la transferencia génica a seres humanos es factible. La mayoría de estudios han demostrado que los genes pueden ser transferidos a individuos, tanto *ex vivo* como *in vivo*, y que todos los vectores utilizados han funcionado como se esperaba. Además, varios estudios han demostrado que genes terapéuticos transferidos a seres humanos mediante vectores retrovíricos, vectores adenovíricos y complejos plásmido-liposoma, pueden producir respuestas biológicas a partir del producto génico que generan. La mayoría de dichos estudios se han centrado en anomalías hereditarias monogénicas, donde el fenotipo biológico anormal podría corregirse si el producto génico normal se expresara de forma apropiada en el lugar adecuado.

La experiencia de los estudios de marcaje ha mostrado que la transferencia génica a seres humanos puede aportar conocimientos importantes de biología humana al hacer posible el seguimiento de células genéticamente marcadas en el individuo receptor. En este sentido, se ha observado que la contaminación de médula ósea autóloga con células tumorales es bastante común, por lo que estudios actuales se están centrando en mejorar los métodos de limpieza para eliminar totalmente dichas células malignas. Otros estudios terapéuticos apoyan el concepto biológico de que la corrección mínima de un genotipo puede tener consecuencias significativas en el fenotipo.

Finalmente, teniendo en cuenta el número total de individuos que ha sido sometido a ensayos de transferencia génica, han sido muy pocos los efectos adversos. Además, éstos principalmente han sido debidos a la dosis y a

la forma de administración de los vectores, como la inducción de inflamación en el epitelio pulmonar debido a la administración de vectores adenovíricos.

2. Dificultades actuales que limitan el éxito de la terapia génica

Algunos de los problemas surgidos en los ensayos de terapia génica son genéricos de dicha metodología, mientras que otros son específicos del vector de transferencia utilizado.

La mayoría de estudios de terapia o transferencia génica se han visto afectados por resultados inconsistentes, con variaciones inexplicables entre individuos. Por ejemplo, en los ensayos de fibrosis quística, vectores adenovíricos y complejos plásmido-liposoma pudieron transferir el gen CFTR al epitelio respiratorio, pero su expresión se produjo solamente en menos del 5 % de las células diana y no se observó en todos los pacientes. Asimismo, en la mayoría de ensayos de marcaje de médula ósea realizados *ex vivo*, la transferencia génica se observó de manera intermitente.

También ha habido varios ejemplos en los cuales las predicciones basadas en estudios de transferencia génica utilizando modelos animales no se han traducido en estudios seguros y eficaces aplicados a seres humanos. Por ejemplo, en los estudios realizados con vacunas antitumorales para intentar generar una respuesta inmunitaria antitumoral específica, no ha habido prueba concluyente de regresión de los tumores, contrariamente a los resultados obtenidos en modelos animales.

Asimismo, existen problemas en la producción de vectores que habría que resolver antes que se puedan iniciar ensayos clínicos a gran escala. Se ha observado la generación de vectores retrovíricos y adenovíricos capaces de replicación cuando se producen los respectivos *stocks* para aplicarse clínicamente. Además, la producción de *stocks* de complejos plásmido-liposoma se ha visto afectada por falta de reproducibilidad, agregación y contaminación con endotoxinas.

Finalmente, la experiencia clínica acumulada hasta la fecha sugiere que todos los vectores utilizados para terapia génica necesitan mejoras, aunque cada uno en particular puede resultar relativamente adecuado para los tejidos a los cuales se ha dirigido. Las características que se han de mejorar en todos los vectores son: *a)* un incremento en la eficiencia de transferencia génica; *b)* un incremento en especificidad; *c)* la posibilidad de regulación de la expresión génica, y *d)* la posibilidad de producción de grandes *stocks* de vector puro. Son también obstáculos específicos del tipo de vector utilizado el riesgo de mutagénesis por inserción en vectores retrovíricos, la inmunidad e inflamación desarrolladas por los vectores adenovíricos, y la ineficiencia de translocación del transgén al núcleo por los complejos plásmido-liposoma. No será posible encontrar el vector *ideal*, debido a la diversidad de aplicaciones humanas de transferencia génica; para cada una de ellas, el vector ideal tendrá que ser diferente.

3. Perspectivas futuras

El proyecto del genoma humano proveerá alrededor de 100.000 genes que podrán incluirse en vectores de expresión para terapia génica. Por lo tanto, el futuro de dicha terapia innovadora es prometedor.

Sin embargo, en la actualidad se ensaya mayoritariamente la terapia génica *ex vivo*. Este procedimiento utiliza tecnologías muy especializadas y es demasiado caro para aplicarse rutinariamente en cualquier centro médico. Para que la terapia génica humana tenga un impacto real en el área de la salud, será necesario desarrollar vectores que puedan ser administrados con seguridad y eficacia directamente a los pacientes, tal y como se ha conseguido con los fármacos actuales. El diseño de nuevos vectores (víricos, sintéticos o una combinación de ambos) comportará la posibilidad de actuar sobre tipos celulares específicos, la inserción o el mantenimiento de la información genética en un lugar seguro dentro del núcleo celular y la regulación mediante estímulos fisiológicos.

Junto con los métodos de diagnóstico, la terapia génica también podrá aplicarse para prevenir estados patológicos al suministrar genes protectores antes que dichas enfermedades se manifiesten.

Nos encontramos en un período de implantación y experimentación clínica que incluye a más de 1.000 pacientes en todo el mundo, aunque todavía existen pocos resultados publicados. Conforme mejore la tecnología de la transferencia génica (hecho que se está produciendo con rapidez) y se entiendan mejor las características biológicas causantes de los procesos patológicos, será posible incorporar plenamente la terapia génica en la práctica clínica para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades humanas.

BIBLIOGRAFÍA

Ali M, Lemoine NR, Ring CJA. The use of DNA viruses as vectors for gene therapy. *Gene Ther* 1994; 1: 367-384.

Anderson WF. Human gene therapy. *Science* 1992; 256: 808-813.

Blau HM, Springer ML Gene therapy. A novel form of drug delivery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1204-1207.

Cosset F-L, Russell SJ. Targeting retrovirus entry. *Gene Ther* 1996; 3: 946-956.

Cotten M, Wagner E. Non-viral approaches to gene therapy. *Curr Opin Biotechnol* 1993; 4: 705-710.

Cournoyer D, Caskey CT. Gene therapy of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 297-329.

Couture LA, Stinchcomb DT. Anti-gene therapy: the use of ribozymes to inhibit gene function. *TIG* 1996; 12: 510-515.

Crystal RG. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science* 1995; 270: 404-410.

Culver KW, Blaese RM. Gene therapy for cancer. *TIG* 1994; 10: 174-178.

Cunliffe V, Thatcher D, Craig R. Innovative approaches to gene therapy. *Curr Opin Biotechnol* 1995; 6: 709-713.

Friedmann T. Gene therapy for neurological disorders. *TIG* 1994; 10: 210-214.
Gilboa E, Smith C. Gene therapy for infectious diseases: the AIDS model. *TIG* 1994; 10: 139-144.
Harris JD, Lemoine NR. Strategies for targeted gene therapy. *Trends Genet* 1996; 12: 400-405.
Huber BE, Lazo JS, eds. *Gene Therapy for Neoplastic Diseases*. Nueva York: Ann New York Acad Sci, 1994; vol. 716.
Huxley C. Mammalian artificial chromosomes: a new tool for gene therapy. *Gene Ther* 1994; 1: 7-12.
Jolly D. Viral vector systems for gene therapy. *Cancer Gene Ther* 1994; 1: 51-64.
Ledley FD. Nonviral gene therapy: the promise of genes as pharmaceutical products. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 1129-1144.
Miller AD. Retroviral vectors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 158: 1-24.
Miller N, Vile R. Targeted vectors for gene therapy. *FASEB J* 1995; 9: 190-199.
Morgan RA, Anderson WF. Human gene therapy. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 191-217.
Mulligan RC. The basic science of gene therapy. *Science* 1993; 260: 926-932.
Scanlon KJ, Ohta Y, Ishida H, et al. Oligonucleotide-mediated modulation of mammalian gene expression. *FASEB J* 1995; 9: 1288-1296.
Schnierle BS, Groner B. Retroviral targeted delivery. *Gene Ther* 1996; 3: 1069-1073.
Tolstoshev P. Gene therapy. Concepts, current trials and future directions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 573-596.
Vile RG, Tuszynski A, Castleden S. Retroviral vectors. From laboratory tools to molecular medicines. *Mol Biotechnol* 1996; 5: 139-158.
Vos JMH, ed. *Viruses in Human Gene Therapy.* Londres: Chapman & Hall, 1995.
Whartenby KA, Marrogi AJ, Freeman SM. Gene therapy. Clinical potential and relationships to drug treatment. *Drugs* 1995; 50: 951-958.
Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med* 1996; 334: 1185-1187.

APÉNDICE

Correspondencia entre nombres genéricos de los fármacos comerciales y nombres de las especialidades farmacéuticas en España

OBSERVACIONES

1. El presente Apéndice ha sido preparado en forma de índices cruzados, con el fin de facilitar la identificación de los fármacos. En la sección A figura la correspondencia entre el nombre genérico y las especialidades farmacéuticas, mientras que en la sección B se indica la correspondencia entre especialidad farmacéutica y nombre genérico. Para su elaboración se ha utilizado el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1997 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

2. Téngase muy presente que, salvo muy concretas excepciones, sólo figuran las especialidades farmacéuticas que llevan en su composición un único fármaco, no asociado con otros. Por esta razón quedan fuera de la relación numerosas especialidades farmacéuticas de uso muy frecuente.

3. Algunos de los fármacos descritos en esta Farmacología Humana tampoco figuran en este Apéndice por estar en fase de investigación o por no haber sido comercializados en España. En este último caso pueden ser solicitados en caso necesario al Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad.

Sección A

Nombre genérico - especialidades farmacéuticas

A

ABCIXIMAB: Reopro
ACAMPROSATO: Campral
ACARBOSA: Glucobay, Glumida
ACEBUTOLOL: Sectral
ACECLIDINA: Glaucostat
ACECLOFENAC: Airtal, Falcol, Gerbín, Saneín
ACEMETACINA: Espledol, Oldán
ACENOCUMARINA: v. Acenocumarol
ACENOCUMAROL: Sintrom
ACETAMINOFENO: v. Paracetamol
ACETAZOLAMIDA: Diamox, Edemox
ACETILCISTEÍNA: Fluimucil, Fluimucil antídoto, Solmucol
ACETILCOLINA: Acetilcolina 1 %
ACETILESPIRAMICINA: Dicorvín
ACETOHIDROXÁMICO, ÁCIDO: Uronefrex
ACEXAMATO DE CINC: Copinal
ACICLOVIR: Aciclovir Alonga, Cusiviral, Maynar, Virherpes, Virmen, Zovirax
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: AAS, Ácido acetilsalicílico, Adiro, Algho, ASL Normon, Aspegic, Aspinfantil, Aspirina, Aspro, Bioplak, Calmantina, Helver Sal, Lysinotol, Mejoral infantil, Okal infantil, Orravina, Rhonal, Saspryl, Solusprín, Tromalyt, Upsalgina
ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO: v. Mesalazina
ÁCIDO ε-AMINOCAPROICO: Caproamín
ÁCIDO ASCÓRBICO: Caramelos C Vit, Cebión, Citrolíder, Citrovit, Juncé, Ledovit, Redoxón, Upsa C, Vitamina C Roche
ÁCIDO AZELAICO: Skinorén, Zeliderm
ÁCIDO *CIS*-RETINOICO: v. Isotretinoína
ÁCIDO CLAVULÁNICO (+ AMOXICILINA): Amoxyplus, Augmentine, Bigpen, Burmicín, Clavepen, Clavucid, Clavumox, Duonasa, Eupeclanic, Inmupén, Kelsopén, Pangamox
ÁCIDO CLODRÓNICO: v. Clodrónico
ÁCIDO CLOFÍBRICO: v. Clofíbrico
ÁCIDO CROMOGLÍCICO: v. Cromoglícico
ÁCIDO DIPROPILACÉTICO: v. Valproico
ÁCIDO DISALICÍLICO: v. Salsalato
ÁCIDO FÓLICO: v. Fólico
ÁCIDO FUSÍDICO: Fucidine, Fucithalmic
ÁCIDO SALICÍLICO: Antiverrugas Ortho, Callicida, Callofín, Cornina, Ungüento Morrith, Orgocall, Verrupatch
ÁCIDO MECLOFENÁMICO: Meclomén
ÁCIDO MEFENÁMICO: Coslán
ÁCIDO NALIDÍXICO: Ácido nalidíxico
ÁCIDO NIFLÚMICO: Niflactol
ÁCIDO OXOLÍNICO: Oribiox, Oxonex
ÁCIDO QUENODESOXICÓLICO: Quenobilán, Quenocol
ÁCIDO RETINOICO: v. Tretinoína
ÁCIDO 13-*CIS* RETINOICO: v. Isotretinoína
ÁCIDO SALICILSALICÍLICO: v. Salsalato
ÁCIDO TIAPROFÉNICO: Derilate, Surgamic
ÁCIDO TRANEXÁMICO: Amchafibrín
ÁCIDO TRANSRETINOICO: v. Tretinoína
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO: Ursobilane, Ursochol, Ursolite
ÁCIDO VALPROICO: Depakine, Depakine Crono
ACITRETINA: Neotigasón
ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO: v. Alteplasa
ADAPALENO: Differine
ADEMETIONINA: S-Amet
ADENOSINA: Adenocor
ADENOSINA, TRIFOSFATO: Atepodín
ADRENALINA: Adrenalina
AJMALINA: Gyluritmal
ALBENDAZOL: Eskazole
ALDESLEUKINA: v. Interleukina 2
ALENDRÓNICO, ÁCIDO: Fosamax
ALFA-1-ANTITRIPSINA: Prolastina
ALFACALCIDOL: Alfadelta, Etalpha
ALFENTANILO: Fanaxal, Limifén
ALFUZOSINA: Alfetim, Benestán, Dalfaz
ALGELDRATO: Alugelibys, Pepsamar
ALGESTONA (+ ESTRADIOL): Topasel
ALIMEMAZINA: Variargil
ALMAGATO: Almax, Deprece, Obetine
ALMASILATO: Alubiphar
ALMITRINA: Sovarel, Vectarion
ALOPURINOL: Zyloric
ALPRAZOLAM: Trankizamín
ALPROSTADILO: Alprostadil, Sugirán
ALTEPLASA: Actilyse
ALTRETAMINA: Hexinawas
ALUMINIO FOSFATO: Fosfalúmina
AMANTADINA: Amantadina
AMBROXOL: Ambrolitic, Dinobroxol, Motosol, Mucibrón, Mucosán, Naxpa
AMIKACINA: Amikacina, Biclin, Kanbine
AMILASA: Maxilase

AMILO, NITRITO DE: Nitrito de amilo
AMILORIDA: En asociación
AMINEPTINA: Survector
AMINOFILINA: Eufilina
AMINOGLUTETIMIDA: Orimetén
AMIODARONA: Amiodarona, Trangorex
AMITRIPTILINA: Tryptizol
AMLODIPINA: Astudal, Norvás
AMOROLFINA: Locetar, Odenil
AMOXAPINA: Demolox
AMOXICILINA: Actimoxi, Agerpen, Amitrón, Amoflamisán, Amox, Amoxarén, Amoxi Gobens, Amoxibacter, Amoxicilina, Amoxidel, Amoximedical, Apamox, Ardine, Bioxidona, Bolchipén, Borbalán, Brondix, Clamoxyl, Co Amoxín, Damoxicil, Dobriciclín, Edoxil, Eupén, Halitol, Hosboral, Inexbrón, Metifarma, Morgenxil, Novagcilina, Precopén, Raudopén, Reloxyl, Remisán, Riotapén, Salvapén, Suamoxil, Superpeni, Tolodina
AMPICILINA: Ampicilina, Ampiplús, Antibiopén, Britapén, Ciarbiot, Electopén, Gobemicina, Nuvapén
AMPICILINA-BENZATINA: Electopén Retard, Etro, Gobemicina Retard, Hispamicina Retard, Maxicilina Iny, Retarpén, Ultrabión Iny, Ultrapenil
AMRINONA: Wincorán
AMSACRINA: Amsacrina
ANCROD: Arvin
ANDROSTANOLONA: Gelovit
ANFETAMINA: Centramina
ANFOTERICINA B: Funganiline
ANISTREPLASA: Iminase
ANSAMICINA: v. Rifabutina
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA: Glucantime
ANTITROMBINA III: Antitrombina III Grifols, Atenavit, Kybernin P
APRACLONIDINA: Iopimax
APRINDINA: Fiborán
APROTININA: Trasylol
ASCORBATO DE HIERRO: Ferro Semar
ASTEMIZOL: Alermizol, Astemizol, Esmacén, Hismanal, Histaminos, Hubermizol, Laridal, Paralergín, Retolén, Rifedot, Rimbol, Romadín, Simprox, Urdrim
ATENOLOL: Atenolol, Blokium, Neatenol, Tenormín
ATRACURIO: Tracrium
ATROPINA: Atropina Braun, Atropina sulfato Serra, Colircusí Atropina, Colirio Llorens Atropina, Colirio Ocul Atropina, Oft Cusí Atropina
AURANOFINA: Crisinor, Ridaura
AUROTIOMALATO SÓDICO: Miocrín
AZATADINA: Lergocil
AZATIOPRINA: Imurel
AZELASTINA: Afluon, Alferos
AZITRAMICINA: Goxil, Toraseptol, Vinzam, Zentavión, Zitromax
AZTREONAM: Azactam, Urobactam

B

BACAMPICILINA: Ambaxino, Penglobe, Velbacil
BACLOFENO: Lioresal
BAMBUTEROL: Bambec
BAMETÁN: Vasculat
BECLAMIDA: Posedrine
BECLOMETASONA: Beclo asma, Beclo rino, Becloforte Inhal, Beclosona, Beconase Nasal, Becotide, Betsuril, Broncivent, Decasona, Dereme, Menaderm Simple, Novahaler
BENAZEPRILO: Cibacén, Labopal
BENCIDAMINA: Fulgium, Rosalgín, Tantum
BENCILPENICILINA: Coliriocilina, Pekamín, Penibiot, Penibiot lidocaína, Peniclina G Llorente, Penilevel, Peniroger, Sodiopén, Unicilina
BENCILPENICILINA-BENZATINA: Benzetacil, Cepacilina
BENCILPENICILINA-PROCAÍNA: Aqucilina, Farmaproína, Fradicilina
BENORILATO: Doline, Vetedol
BENSERAZIDA (+ METILDOPA): Madopar
BENTAZEPAM: Tiadipona
BENZALCONIO: Armil, Benzalc, Crema Contracept Lanzas, Novamina, Mini Óvulo Lanzas
BENZBROMARONA: Urinorm
BENZEXOL: v. Trihexifenidilo
BENZIODARONA: Dilafurane
BENZOCAÍNA: Dentispray, Hurricaine, Lanacane
BENZOÍLO: Aldoacné, Benoxygel, Clearamed, Oxiderma, Panoxyl, Peroxacné, Peroxibén, Stop espinilla Normaderm
BETAHISTINA: Betahistina, Fidium, Serc
BETAMETASONA: Betamatil, Betnovate, Celestoderm, Celestone, Diproderm
BETANECOL: MyoHermes
BETAXOLOL: Betoptic, Oxodal
BEZAFIBRATO: Difaterol, Eulitop, Reducterol
BICALUTAMIDA: Casodex
BIFONAZOL: Bifokey, Moldina, Monostop, Mycospor
BINIFIBRATO: Antopal, Biniwas, Clearón
BIPERIDENO: Akinetón
BISACODILO: Dulco Laxo, Medesup
BISOPROLOL: Emconcor, Euradal, Godal
BLEOMICINA: Bleomicina Almirall
BREA DE HULLA: Psoriasdín
BREA VEGETAL: Jabón de Brea
BROMAZEPAM: Lexatín
BROMHEXINA: Bisolvón
BROMOCRIPTINA: Parlodel
BROTIZOLAM: Sintonal
BUDESÓNIDO: Demotest, Neo Rinactive Olfex Pulmicort, Pulmictán, Ribusol, Rhinocort aqua, Rinactive
BUFLOMEDILO: Loftón, Sinoxis
BUFORMINA: Silubín retard
BUMETANIDA: Farmadiuril, Fordiurán
BUPIVACAÍNA: Svedocaín
BUPRENORFINA: Buprex, Prefín
BUSERELINA: Suprecur, Suprefact
BUSPIRONA: Buspar, Buspisal, Effiplén, Narol
BUSULFÁN: Busulfán
BUTALAMINA: Surem
BUTIBUFENO: Mijal
BUTILESCOPOLAMINA, BROMURO: Buscapina
BUTORFANOL: Verstadol

C

CABERGOLINA: Dostinex
CADMIO: Biocadmio

CAFEÍNA: Prolert
CALCIFEDIOL: Hidroferol
CALCIO, ACETATO: Royén
CALCIO, CARBONATO: Caosina, Carbocal, Fortical, Mastical
CALCIO, CLORURO: Cloruro cálcico
CALCIO, FOSFATO: Calcio 20, Ostram
CALCIO, GLUBIONATO: Calcium Sandoz
CALCIO, GLUCONATO: Gluconato cálcico Pharma
CALCIPOTRIOL: Daivonex
CALCITONINA: Bionocalcín, Calcitonina, Calogén, Calsynar, Cibacalcina, Kalsimín, Miacalcic, Oseototal, Osteobión, Sical, Tonocaltín, Ucecal
CALCITRIOL: Calcijex, Rocaltrol
CAMAZEPAM: Albego
CAPREOMICINA: Capastat
CAPSAICINA: Capsidol, Gelcén, Katrum, Priltam
CAPTOPRILO: Alopresín, Capotén, Cesplón, Dardex, Dilabar, Garanil, Tensoprel
CARBAMAZEPINA: Tegretol
CARBASALATO CÁLCICO: Ascal
CARBENICILINA: Geopén
CARBENOXOLONA: Sanodín
CARBIDOPA (+ METILDOPA): Sinemet
CARBIMAZOL: Neo Tomizol
CARBIMIDA CÁLCICA: Colme
CARBOCISTEÍNA: Actithiol, Anatac, Mucovital, Pectox, Viscoteína
CARBÓN ADSORBENTE: Arkocápsulas Carbón, Ultra Adsorb
CARBOPLATINO: Ercar, Nealorín, Paraplatín, Platinwas
CARISOPRODOL: Somalgit
CARMUSTINA: Nitrourean
CARNITINA: Carnicor, Secabiol
CARTEOLOL: Arteolol, Elebloc, Mikelán
CARVEDILOL: Coroprés, Kredex
CEFACLOR: Ceclor
CEFADROXILO: Cefadroxilo, Duracef
CEFALEXINA: Bioscefal, Cefalexgobens, Cefalexina Llorente, Cefamiso, Defaxina, Efemida, Karilexina, Kefloridina, Lexibiótico, Lexincef, Sulquipén, Torlasporín
CEFALOTINA: Cefalotina, Keflin
CEFAMANDOL: Cefamandole, Mandokef
CEFAPIRINA: Brisfirina
CEFAZOLINA: Areuzolín, Brizolina, Caricef, Cefa Resan, Cefabiot iny, Cefacene, Cefadrex, Cefakes, Cefamezín, Cefamusel, Cefazolina, Fazoplex, Filoklín, Gencefal, Intrazolina, Karidina, Kefol, Kurgán, Neofazol, Tasep, Tecfazolina, Zolival
CEFEPIMA: Maxipime
CEFIXIMA: Denvar, Necopén
CEFMETAZOL: Cemetol
CEFMINOX: Alteporina, Tencef
CEFONICIDA: Monocid, Unidie
CEFOPERAZONA: Cefobid
CEFOTAXIMA: Cefacrón, Claforán, Primafén
CEFOXITINA: Cefaxicina, Mefoxitín
CEFPODOXIMA-PROXETILO: Kelbium, Orelox, Otreón
CEFPROZILO: Arzimol, Brisoral
CEFRADINA: Septacef, Velocef
CEFTAZIDIMA: Fortam, Kefamín, Potendal
CEFTIBUTENO: Biocef, Cedax, Cepifrán
CEFTIZOXIMA: Cefizox, Epocelín
CEFTRIAXONA: Rocefalín
CEFUROXIMA: Curoxima
CEFUROXIMA-AXETILO: Nivador, Selán, Zinnat
CELIPROLOL: Cardem, Moderator
CETILPIRIDINIO: Angifonil
CETIRIZINA: Alerlisín, Virlix, Voltric, Zyrtec
CETRIMIDA: Cetavlón
CIANOCOBALAMINA: Cromatonbic B12, Lifatón B12, Optovite B12, Reticulogén fortificado
CICLOBENZAPRINA: Yurelax
CICLOFOSFAMIDA: Cicloxal, Genoxal
CICLOPENTOLATO: Colircusí ciclopléjico, Colirio Llorens, Colirio ocul ciclopléjico
CICLOPIROX: Batrafén, Ciclochem, Fungowas, Rimafungol
CICLOSPORINA: Sandimmún
CILASTATINA (+ IMIPENEM): Tienam
CILAZAPRILO: Inhibace, Inocar
CIMETIDINA: Ali Veg, Cimetidina, Fremet, Gastro H2 Lesvi, Mansal, Tagamet
CINARIZINA: Cinarizina, Pervasum, Stugerón
CINITAPRIDA: Blaston, Cidine
CIPROFLOXACINA: Paycip, Belmacina, Catx, Ceprimax, Cetraxal, Cipobacter, Ciprok, Cunesín, Estecina, Globuce, Huberdoxina, Inkamil, Oftacilox, Piprol, Plenolyt, Quipro, Rigorán, Sepcén, Septocipro, Tam, Velmonit
CIPROHEPTADINA: Klarvitina, Periactín, Viternum
CIPROTERONA: Androcur
CIPROTERONA (+ ETINILESTRADIOL): Diane 35
CIS-CLOPENTIXOL: v. Zuclopentixol
CISAPRIDA: Arcasín, Fisiogastrol, Kelosal, Kinet, Prepulsid, Trautil
CISATRACURIO: Nimbex
CISPLATINO: Cisplatin, Neoplatín, Placis, Platistil
CITALOPRAM: Prisdal, Seropram
CITARABINA: Citarabina
CITICOLINA: Neurodynamicum, Numatol, Saurán, Somazina
CLARITROMICINA: Bremón, Klacid, Kofrón
CLAVULÁNICO: v. Ácido clavulánico
CLEBOPRIDA: Clanzol, Cleboril, Madurase
CLEMASTINA: Tavegil
CLENBUTEROL: Spiropent, Ventolase
CLINDAMICINA: Clinwas, Dalacín
CLOBAZAM: Clarmyl, Noiafrén
CLOBENZOREX: Finedal
CLOBETASOL: Clovate, Declobán
CLOBETASONA: Cortoftal, Emovate
CLODRÓNICO, ÁCIDO: Bonefos, Mebonat
CLOFAZIMINA: Lamprén
CLOFEDIANOL: Gentós
CLOFIBRATO: Neo-Atromid
CLOMETIAZOL: Distraneurine
CLOMIFENO: Clomifén Casen, Omifín
CLOMIPRAMINA: Anafranil
CLONAZEPAM: Rivotril
CLONIDINA: Catapresán, Isoglaucón
CLONIXINATO DE LISINA: Dolalgial
CLOPENTIXOL (Z): v. Zuclopentixol
CLOPERASTINA: Flutox, Sekisán
CLORAMBUCILO: Leukerán

CLORANFENICOL: Chemicetina, Chloromycetin, Colircusí cloranfenicol, Colirio Llorens cloranfenicol, Isopto fenicol, Normofenicol
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO: Nansius, Tranxilium
CLORDIAZEPÓXIDO: Huberplex, Omnalio
CLORHEXIDINA: Cristalcrom, Cristalmina, Curafil, Cuvefilm, Deratín, Hibimax, Hibitane, Hibiscrub, Menalmina, Odol med dental, Sterilón
CLORIMIPRAMINA: v. Clomipramina
CLORMETIAZOL: v. Clometiazol
CLOROQUINA: Cloroquina, Resochín
CLOROTRIANISENO: Tace
CLOROXILENOL: Curistán
CLORPROMAZINA: Clorpromazina, Largactil
CLORPROPAMIDA: Diabinese
CLORTALIDONA: Higrotona
CLORTETRACICLINA: Aureomicina, Colircusí Aureomicina, Pomada OC Aureomicina
CLOTIAPINA: Etumina
CLOTIAZEPAM: Distensán
CLOTRIMAZOL: Canestén, Fungidermo, Ictán
CLOXACILINA: Anaclosil, Orbenín
CLOZAPINA: Leponex
COBAMAMIDA: Ambritán, Zimadoce
CODEÍNA: Bisoltus, Codeisán, Fludán codeína, Histaverín, Perduretas codeína
CODERGOCRINA: v. Dihidroergotoxina
COLCHICINA: Colchicine Oudé
COLECALCIFEROL: Quimpe Vitamín D3, Vitamina D3
COLESTIPOL: Colestid
COLESTIRAMINA: Lismol, Questrán APM, Resincolestiramina
COLFOSCERILO: Exosurf Neonatal
COLISTINA: Colimicina
CORTISONA: Altesona
COTRIMOXAZOL: Abactrim, Bactifor, Bridotrim, Brongenit, Eduprim, Gobens trim, Momentol, Salvatrim, Septrim, Soltrim, Toose oral
CROMOGLÍCICO (CROMOGLICATO): Cromo Asma, Cusicrom, Frenal, Intal, Nebulasma, Nebulcrom, Rinofrenal
CROTAMITÓN: Euraxil

D

DACARBAZINA: Dacarbazina, DTIC Dome
DALTEPARINA: Boxol, Fragmín
DANAZOL: Danatrol
DAPSONA: Sulfona
DAUNORUBICINA: Daunoblastina
DEFEROXAMINA: Desferín
DEFLAZACORT: Dezacor, Zamene
DEHIDROEPIANDROSTERONA: v. Prasterona
DEQUALINIO: Dequadín
DESFLURANO: Suprane
DESMOPRESINA: Minurín
DESOGESTREL (+ ETINILESTRADIOL): Microdiol, Suavuret
DESOXICOFORMICINA: v. Pentostatina
DESOXIMETASONA: Flubasón
DESOXIRRIBONUCLEASA: Parkelase
DEXAMETASONA: Colircusí dexametasona, Decadrán, Decadrán colirio, Dexametasona Belmac, Fortecortín, Maxidex, Oft Cusí dexametasona
DEXCLORFENIRAMINA: Polaramine
DEXFENFLURAMINA: Dipondal
DEXKETOPROFENO: Enantyum, Ketesse, Quiralam
DEXTRANO 40: Bas Dextrán, Rheomacrodex
DEXTRANO 70: Dacrolux, Dextranorm, Macrodex, Tears humectante
DEXTROMETORFANO: Cinfatós, Formulatus, Humex, Robitussin DM antitusivo, Romilar, Siepex, Tosfriol, Tusitinas, Tusorama, Valdatos
DEXTROPROPOXIFENO: Darvon, Deprancol
DIAZEPAM: Calmavén, Diaceplex, Diazepam, Drenian, Sico relax, Stesolid, Valium
DIAZÓXIDO: Hyperstat
DIBUCAÍNA: v. Cincocaína
DICICLOMINA: v. Dicicloverina
DICICLOVERINA: Bentylol
DICITRATOBISMUTATO TRIPOTÁSICO: Gastrodenol, Helol
DICLOFENAC: Di retard, Diclofenaco, Dolotrén, Liberalgium, Luase, Voltarén
DICLOFENAMIDA: Glaucodine, Oratrol
DICLORISONA: Dermarén, Dicloderm forte
DIDANOSINA: Videx
DIDROGESTERONA: Duphastón
DIFENHIDRAMINA: Benadryl, Dormplus
DIFENILHIDANTOÍNA: v. Fenitoína
DIFENOXILATO (+ ATROPINA): Protector
DIFLORASONA: Murode, Vincosona
DIFLUCORTOLONA: Claral
DIFLUNISAL: Dolobid
DIGOXINA: Digoxina, Lanacordín
DIHIDROCODEÍNA: Contugesic, Paracodina, Tosidrín
DIHIDROERGOCRISTINA: Diertine, Ergodavur
DIHIDROERGOTAMINA: Dihydergot, Tenuatina
DIHIDROERGOTOXINA: Ergodilat, Hydergina
DIHIDROESTREPTOMICINA: Coliriocilina DHD Estrep
DIHIDROQUINIDINA: Lentoquine
DIHIDROXIPROGESTERONA: v. Algestona
DILTIAZEM: Angiodrox, Cardiser, Carreldón, Globendián, Convectal, Coroláter, Cronodine, Dilaclán, Diltiwas, Dinisor, Doclis, Lacerol, Masdil, Tilker, Uni Masdil
DIMEMORFANO: Dastosín
DIMENHIDRINATO: Biodramina, Cinfamar, Contramareo, Travel well
DIMETICONA: Aero Red, Enterosilicona, Pergastric
DIMETINDENO: Fenistil
DIMETOTIAZINA: Migristene
DINITRATO DE ISOSORBIDA: Iso Lácer, Maycor
DINOPROSTONA: Gravidex, Prepidil, Prostaglandina E2
DIOSMINA: Daflón, Diosminil, Insuvén
DIPIRIDAMOL: Miosén, Persantín
DIPIRONA: v. Metamizol
DIPIVEFRINA: Diopine, Glaudrops
DIRITROMICINA: Balodín, Noriclán, Nortrón
DISOPIRAMIDA: Dicorynán
DISULFIRAM: Antabus
DITAZOL: Ageroplás
DITRANOL: Anthranol
DOBUTAMINA: Dobutrex

DOCETAXEL: Taxotere
DOCUSATO SÓDICO: Tirolaxo
DOMPERIDONA: Domperidona Gamir
DONEPEZILO: Aricept
DOPAMINA: Aprical dopamina, Clorhidrat dopamina, Dopamina
DORNASA ALFA: Pulmozyme
DOSULEPINA: Prothiaden
DOXAPRAM: Docatone
DOXAZOSINA: Cardurán, Progandol
DOXEPINA: Sinquán
DOXICICLINA: Clisemina, Docostyl, Dosil, Doci, Doxiciclina, Doxiclat, Doxinate, Doxitén, Novelcilina, Retens, Solupén, Tetrasán, Vibracina, Vibrasán
DOXILAMINA: Donormyl, Dormidina, Duebien, Unisom
DOXORUBICINA: Doxorubicina, Farmiblastina
DROPERIDOL: Dehidrobenzperidol, Thalamonal (+ fentanyl)

E

EBASTINA: Bromselón, Ebastel,
EBROTIDINA: Ebrocit
ECONAZOL: Etramón ginecológico, Gyno Pevaryl
EDETATO CÁLCICO DISÓDICO: Complecal
EDROFONIO: Anticude
EFEDRINA: Efedrina Level
ELCATONINA: Carbicalcín, Diatín, Elcatonina Cepa
EMEPRONIO: Hexanium
ENALAPRILO: Acetensil, Baripril, Bitensil, Clipto, Controlvás, Corprilor, Crinorén, Dabonal, Ditensor, Enalapril, Hertén, Hipoartel, Iecatec, Insup, Nacor, Naprilene, Neotensín, Pressitán, Reca, Renitec, Ristalén
ENOXACINA: Almitil
ENOXAPARINA: Clexane, Decipar
EPINEFRINA: v. Adrenalina
EPIRUBICINA: Farmorubicina
EPOETINA ALFA: Epopén, Eprex
EPOETINA BETA: Erantín
EPOPROSTENOL: Flolán
EPTACOG ALFA: Novosevén Kui
ERGOTAMINA: En combinaciones
ERITROMICINA: Bio Exazol, Bronsema, Eritrogobens, Eritromicina estedi, Eritroveinte, Erymax, Lagarmicín, Neo Iloticina, Pantomicina
ERITROMICINA DERMO: Deripil, Eridosis, Euskín, Lederpax, Loderm, Pantodrín
ERITROMICINA OFTAL: Oft Cusi Eritromicina
ERITROPOYETINA: v. Epoetina alfa, beta
ESCOPOLAMINA: Escopolamina Llorens, Vorigeno
ESPECTINOMICINA: Kempi
ESPIRAMICINA: Rovamycine
ESPIRONOLACTONA: Aldactone 100, Aldactone A
ESTANOZOLOL: Winstrol
ESTAVUDINA: Zerit
ESTRADIOL: Absorlent, Esotrán, Estraderm TTS, Evopad, Menorest, Oestraclín, Progynón depot, Progynova,
ESTRAMUSTINA: Estracyt
ESTREPTOMICINA: Estreptomicina
ESTREPTOCINASA: Kabikinase, Streptase
ESTRIOL: Ovestinón, Synapause
ESTRÓGENOS CONJUGADOS: Carentil, Equín, Premarín
ETAMBUTOL: Etambutol, Myambutol
ETAMIFILINA: Solufilina,
ETIDRÓNICO, ÁCIDO: Difosfén, Osteum
ETILEFRINA: Efortil
ETILO CLORURO: Cloretil
ETINILESTRADIOL (+ GESTÁGENO): Diane 35, Eugynón, Gynovín, Microdiol, Microgynon, Minulet, Neo Lyndiol, Neogynona, Ovoplex, Ovoplex 30 150, Primosistón, Suavuret, Tri Minulet, Triagynón, Triciclor, Trigynovín
ETOFENAMATO: Afrolate, Flogoprofén, Zenaván
ETOFIBRATO: Afloyán
ETOMIDATO: Hypnomidate
ETOPÓSIDO: Lastet, Vepesid
ETOSUXIMIDA: Etosuximida, Zarontín
ETOZOLINA: Elkopín

F

FACTOR IX: Bebulín Inmuno, Immunine Stim Plus, Mononine
FACTOR VIII: Beriate P, Bioclate, Criostat SD 2, Fanhdi, Helixate, Hemofil M, Kogenate, Kryobulín Inmuno Tim, Monoclate P, Recombinate
FAMCICLOVIR: Famvir
FAMOTIDINA: Brolín, Confobos, Cronol, Digervín, Dispromil, Fagastril, Famotidina, Famulcer, Fanosín, Fanox, Gastrión, Gastrodomina, Gastropén, Ingastri, Invigán, Muclox, Nulcerín, Rubacina, Tairal, Tamerán, Tamín, Tipodex, Ulcetrax, Ulgarine, Vagostal
FELBAMATO: Taloxa
FELODIPINA: Fensel, Perfudal, Plendil, Preslow
FENAZOPIRIDINA: En combinaciones
FENBUFENO: Cicopal
FENFLURAMINA: Ponderal
FENILBUTAZONA: Butazolidina, Carudol
FENILEFRINA: Analux, Boraline, Colircusí fenilefrina, Colirio Ocul fenilefrina, Mirazul, Neo Lacrim, Vistafrín
FENILEFRINA RINO: Ada, Disneumón pernasal, Pulverizador nasal Colla
FENITOÍNA: Epanutín, Fenitoína Rubio, Neosidantoína, Sinergina
FENOBARBITAL: Gardenal, Gratusminal, Luminal, Luminaletas
FENOFIBRATO: Liparisón, Secalip
FENOLFTALEÍNA: Laxen Busto, Purgante Orraván, Sure Lax
FENOTEROL: Berotec
FENOXIMETILPENICILINA: Penilevel oral
FENOXIMETILPENICILINA-BENZATINA: Benoral
FENPROPOREX: Antiobes retard, Dicel, Grasmín, Tegisec
FENTANILO: Durogesic, Fentanest
FENTIAZAC: Donorest, Riscalón
FEPRAZONA: Brotazona
FERRITINA: Ferritina, Ferroprotina, Hierco, Profer
FERROCOLINATO: Podertonic
FERROGLICINA SULFATO: Glutaferro
FIBRINA: Tissucol immuno
FILGRASTIM: Granulokine, Neupogén
FILICOL: Efensol
FINASTERIDA: Proscar, Urprosán

FITOMENADIONA: Konakión
FLAVOXATO: Uronid
FLECAINIDA: Apocard
FLOCTAFENINA: Idarac
FLUBENDAZOL: Flicum
FLUCLOROLONA: Cutanil
FLUCONAZOL: Diflucán, Lavisa, Loitin, Solacap
FLUDARABINA: Beneflur
FLUDROCORTISONA: Astonín
FLUDROXICORTIDA: Drenisón
FLUFENAZINA: Modecate
FLUMAZENILO: Anexate
FLUMETASONA: Locortene
FLUNARIZINA: Flerudín, Flurpax, Sibelium
FLUNITRAZEPAM: Rohipnol
FLUOCINOLONA: Alvadermo, Anatopic, Co Fluocín, Cortiespec, Fluocid, Fluocortán, Fluodermo, Gelidina, Oxidermiol, Synalar
FLUOCITÓNIDO: Cusilgel, Klariderm, Novoter
FLUOCORTOLONA: Ultralán M
FLUOROMETOLONA: FML, Isopto Flucón
FLUOROURACILO: Efudix, Fluoro Uracil
FLUOXETINA: Adofén, Prozac, Reneurón
FLUPAMESONA: Flutenal
FLUPENTIXOL: Deanxit
FLUPREDNIDENO: Decoderm
FLURAZEPAM: Dormodor
FLURBIPROFENO: Frobén, Neo artrol, Ocuflur, Tulip
FLUTAMIDA: Eulexín, Grisetín, Oncosal, Prostacur
FLUTRIMAZOL: Flusporán, Funcenal, Micetal
FLUVASTATINA: Lescol, Lymetel
FLUVOXAMINA: Dumirox
FOLCODINA: Trophires
FÓLICO, ÁCIDO: Acfol, Ácido fólico Aspol
FOLINATO CÁLCICO: Cromatonbic folínico, Folaxín, Folidán, Isovorín, Lederfolín
FORMESTANO: Lentarón
FORMOTEROL: Foradil, Neblik
FOSCARNET: Foscavir
FOSFOMICINA: Fosfocina, Monofoscín, Monurol, Solufos
FOSFOSAL: Aydolid, Disdolén, Protagina
FOSINOPRILO: Fositens, Hiperlex, Tenso Stop
FUROSEMIDA: Seguril
FUSÍDICO, ÁCIDO: Fucidine, Fucithalmic

G

GABAPENTINA: Neurontín
GALAMINA: Miowás G
GANCICLOVIR: Cymevene
GEMCITABINA: Gemzar
GEMFIBROCILO: Bolutol, Decrelip, Gemfibrozilo, Litarek, Lopid, Pilder, Taborcil, Trialmín
GENTAMICINA: Genta Gobens, Gentalodina, Gentamedical, Gentamicina, Gentamival, Genticina, Gentralay, Gevramycin, Lantogent, Rexgenta
GESTODENO (+ ETINILESTRADIOL): Gynovín, Minulet, Tri Minulet, Trigynovín
GESTONORONA: Depostat
GESTRINONA: Nemestrán
GLIBENCLAMIDA: Daonil, Euglucón, Glucolón, Norglicem 5
GLICEROL: Supo Glicerina, Supo Gliz, Supo Quimpe, Vitrosups
GLICEROL DERMO: Gely Lanzas, Glicerina Bidestil, Jabón de glicerina
GLICLAZIDA: Diamicrón
GLIPENTIDA: Staticum
GLIPIZIDA: Glibenese, Minodiab
GLIQUIDONA: Glurenor
GLISENTIDA: v. Glipentida
GLUCAGÓN: Glucagón Gen Novo Nordis
GLUCALDRATO: Pyreses
GLUCONATO CÁLCICO: Gluconato cálcico Pharma
GLUTATIÓN: Tition
GONADORELINA: Luforán
GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA: HCG Lepori, Physex Leo, Pregnyl, Profasi HP
GOSERELINA: Zoladex
GRANISETRÓN: Kytril
GRISEOFULVINA: Fulcín, Greosín
GUAIFENESINA: Fluidín, Fórmula expec, Lactocol expec, Robitussin

H

HALAZEPAM: Alapryl
HALCINÓNIDO: Halog
HALOFANTRINA: Halfán
HALOMETASONA: Sicortén
HALOPERIDOL: Haloperidol
HALOTANO: Fluothane
HEMOCOAGULASA: Reptilase
HEPARINA: Calciparina, Heparina cálcica, Heparina sódica, Heparina vascular
HEPARINOIDE: Hirudoid
HEXACLOROFENO: Jabón antiséptico Asens
HEXAMIDINA: Hexomedín
HEXETIDINA: Oraldine, Oralspray
HEXOPRENALINA: Ipradol
HIDRALAZINA: Hydraprés
HIDROCLOROTIAZIDA: Esidrex, Hidrosaluretil
HIDROCORTISONA: Actocortina, Ceneo, Derminovag, Dermosa hidrocortisona, Hidroaltesona, Hidrocortisona, Isdinium, Lactisona, Oft Cusí hidrocortisona, Oralsone, Scalpicín capilar, Schericur, Suniderma, Supralef
HIDROXIAPATITA: Ossopan, Osteopor
HIDROXIETILALMIDÓN: Expafusín
HIDROXIPROGESTERONA: Prolutón depot
5-HIDROXITRIPTÓFANO: Cincofarm, Telesol
HIDROXIZINA: Atarax
HIDROXOCOBALAMINA: Megamilbedoce
HIERRO, LACTATO: Cromatonbiotic Ferro
HIERRO, SULFATO: Fero Gradumet
HIERRO-DEXTRANO: Imferón
HIERRO, ÓXIDO: Endorem
HIERRO, SORBITEX: Yectofer
HIERRO, SUCCINILCASEÍNA: Ferplex, Ferrocur, Lactoferrina
HOMATOPRINA: Colircusí homatropina, Colirio Llorens homatropina, Colirio Ocul homatoprina, Coliriocilina homatropina
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE Y LUTEINIZANTE: HMG Lepori, Pergonal 500

I

IBUPROFENO: Actimidol, Algiasdín, Algisán, Altior, Dalsy, Doctril, Dolocyl, Dorival, Ediluna, Espidifén, Faspic, Femaprim, Femidol, Ibenón, Ibuprofeno, Isdol, Kalma, Leonal, Narfén, Neobrufén, Noalgil, Nurofén, Pocyl, Dadefén Solufena, Todalgil
IBUPROXAM: Nalén
IDARUBICINA: Zavedos
IDOXURIDINA: Virexén
IFOSFAMIDA: Tronoxal
IMIPENEM (+ CILASTATINA): Tienam
IMIPRAMINA: Tofranil
INDAPAMIDA: Extur, Tertensif
INDINAVIR: Crixiván
INDOMETACINA: Aliviosín, Artrinovo, Flogoter, Inacid, Inacid Dap, Indo Framán, Indocaf, Indoftol, Indolgina, Indonilo, Mederreumol, Neo Decabutín, Rheumo Roger, Reusín
INDORAMINA: Orfidora
INSULINA: Actrapid, Humaplús, Humulina, Mixtard,
INSULINA ISOFÁNICA: Humaplús, Humulina, Insulatard NPH, Mixtrad
INSULINA LISPRO: Humalog
INSULINA-CINC: Humulina Lenta, Ultralenta, Monotard, Ultratard
INSULINA-PROTAMINA: v. Insulina Isofánica
INTERFERÓN ALFA-2 A: Roferón
INTERFERÓN ALFA-2 B: Intrón A, Viraferón
INTERFERÓN ALFA-N1: Wellferón
INTERFERÓN BETA: Frone
INTERFERÓN BETA-1 B: Betaferón
INTERFERÓN GAMMA-1 B: Imukín
INTERLEUCINA 2: Proleukín
IPRATROPIO: Atrovent, Disne Asmol
ISOFLURANO: Aerrane, Forane, Isoflurano Inibsa
ISOFOSFAMIDA: v. Ifosfamida
ISONIAZIDA: Cemidón, Pyreazid, Rimifón
ISONIXINA: Nixyn Hermes
ISOPRENALINA: Aleudrina
ISOSORBIDA, DINITRATO: Iso Lácer, Maycor
ISOSORBIDA, MONONITRATO: Cardiovás, Coronur, Dolak, Isonitril, Olicard, Pancardiol, Percorina, Pertil, Titrane, Uniket
ISOTRETINOÍNA: Isotrex, Roacután Andreu
ISOXSUPRINA: Duvadilán
ISPÁGULA: Biopasal Fibra, Fibramucil, Fybogel, Laxisoft, Metamucil, Plantabén
ISRADIPINA: Lomir, Vaslán
ITRACONAZOL: Canadiol, Hongoseril, Sporanox

J

JOSAMICINA: Josamina, Josaxín

K

KANAMICINA: Kanacolirio, Kanescín, Kantrex
KETAMINA: Ketolar
KETAZOLAM: Marcén, Sedotime
KETOCONAZOL: Fungarest, Fungo Hubber, Ketoconazol, Ketoisdín, Micóticum, Panfungol
KETOPROFENO: Arcental, Extraplus, Fastum, Ketoprofeno, Ketosolán, Orudis, Reumoquín
KETOROLAC: Droal, Tonum, Toradol
KETOTIFENO: Ketasma, Zastén

L

LABETALOL: Trandate
LACIDIPINA: Lacimén, Lacipil, Motens
LACTITIOL: Emportal, Oponaf
LACTULOSA: Belmalax, Duolax, Duphalac, Gatinar, Lactulosa Llorente
LAMIVUDINA: Epivir
LAMOTRIGINA: Labileno, Lamictal
LANREÓTIDO: Somatulina
LANSOPRAZOL: Bamalite, Opirén
LENOGRASTIM: Euprotín, Granocyte
LEUPRORELINA: Ginecrín, Procrín
LEVOBUNOLOL: Betagán
LEVOCABASTINA: Bilina, Livocab
LEVODOPA: Madopar (+ Benserazida), Sinemet (+ Carbidopa)
LEVOMEPROMAZINA: Sinogán
LEVONORGESTREL (+ ETINILESTRADIOL): Microgynón, Neogynona, Ovoplex, Ovoplex 30, Triagunon, Triciclor
LEVOTIROXINA: Dexnón, Levothroid, Thyrax, Tiroxina Leo
LIDOCAÍNA: Aeroderm, Curadent, Lidocaína Braun, Lincaína, Xylocaína, Xylonor
LINCOMICINA: Cillimicina, Lincocín
LINESTRENOL: Neo Lyndiol (+ etinilestradiol), Orgametril
LIOTIRONINA: Triyodotironina
LIPRESINA: Vasopresina
LISINOPRILO: Doneka, Prinivil, Secubar, Zestril
LISURIDA: Dopergín
LITIO, CARBONATO: Plenur
LOFEPRAMINA: Deftán
LOMUSTINA: Belustine
LOPERAMIDA: Fortasec, Imodium, Imosec, Loperamida, Loperán, Orulop, Taguinol
LOPRAZOLAM: Somnovit
LORATADINA: Civerán, Clarityne, Optimín, Velodán, Viatine
LORAZEPAM: Divial, Donix, Idalprem, Lorazepam Medical, Orfidal, Piralone, Placinoral, Sedizepán
LORMETAZEPAM: Loramet, Noctamid, Sedobrina
LOSARTÁN: Cozaar
LOVASTATINA: Lipodrén, Mevacor, Nergadán, Taucor
LOXAPINA: Desconex

M

MAGALDRATO: Bemolán, Gastromol, Magión, Minotón
MAGNESIO, HIDRÓXIDO: Crema de magnesia, en combinación
MAGNESIO, ÓXIDO: en combinación
MAGNESIO, PIDOLATO: Actimag, Mag 2
MAGNESIO, SULFATO: Sulmetín iny

MAGNESIO, TRISILICATO: Mabosil, Silimag
MANITOL: Apir manitol, Manitol, Osmofundina
MAPROTILINA: Ludiomil
MEBENDAZOL: Bantenol, Lomper, Mebendán, Oxitover, Sufil
MEBEVERINA: Duspatalín
MECLICINA: Chiclida, Dramine, Navicalm
MECLOCICLINA: Quoderm
MECLOFENÁMICO, ÁCIDO: Meclomén
MECLOZINA: v. Meclizina
MECOBALAMINA: Asimil B12
MEDRISONA: Liquipom Medrisone
MEDROGESTONA: Colpro
MEDROXIPROGESTERONA: Depo Progevera, Farlutal, Progevera, Progevera 250
MEFENÁMICO: v. Ácido mefenámico
MEGESTROL: Borea, Maygace, Maygace altas dosis, Megefrén, Megostat altas dosis
MELFALÁN: Melfalán
MELOXICAM: Movalis, Parocín, Uticox
MENADIONA: Kaergona
MEPERIDINA: v. Petidina
MEPIRAMINA: Fluidasa
MEPIVACAÍNA: Isogaíne, Scandinibsa
MEPROBAMATO: Dapaz, Oasil
MEQUINOL: Novo dermaquinona
MEQUITAZINA: Mircol
MERBROMINA: Cinfacromín, Cromer Orto, Logacrón, Merbromina, Mercromina, Mercurín, Mercurobromo, Mercurocromo, Mercutina, Pintacrom, Super Cromer
MERCAPTOPURINA: Mercaptopurina
MERCUROBUTOL: Mercryl Lauryle
MERCUROCROMO: v. Mercurobromo
MEROPENEM: Meronem
MESALAZINA: Claversal, Lixacol, Quintasa
MESNA: Mucofluid, Uromitexán
MESTEROLONA: Provirón
METACUALONA: Pallidán
METADONA: Metasedín, Sedo Rápide
METAMIZOL: Adolkín, Afebrín, Dolemicín, Lasaín, Metamizol, Neo Melubrina, Nolotil, Optalgín
METAMPICILINA: Dompil, Meta Framan, Metakés, Serfabiotic
METENOLONA: Primobolán depot
METFORMINA: Glucophage
METILCELULOSA: Muciplasma
METILCOBALAMINA: v. Mecobalamina
METILDIGOXINA: Lanirapid
METILDOPA: Aldomet
METILERGOBASINA: Methergín
METLERGOMETRINA: v. Metilergobasina
METILERGONOVINA: v. Metilergobasina
METILFENIDATO: Rubifén
METILFENOBARBITAL: Prominal
METILPREDNISOLONA: Adventán, Depo Moderín, Metilprednisolona, Solu Moderín, Urbasón
METIMAZOL: v. Tiamazol
METISOPRINOL: Bodaril
METOCARBAMOL: Robaxín
METOCLOPRAMIDA: Metagliz, Primperán
METOPROLOL: Lopresor, Selokén
METOTREXATO: Emthexate, Metotrexato
METOXALENO: Oxsoralén
METOXAMINA: Metoxamina
METRONIDAZOL: Amoteín, Flagyl, Flagyl vaginal, Metronidazol, Rozex, Tricowas B
MEXILETINA: Mexitil
MEZLOCILINA: Baypen
MIANSERINA: Lantanón
MICOFENOLATO DE MOFETILO: Cellcept
MICONAZOL: Daktarín, Fungisdín, Miconazol
MIDAZOLAM: Dórmicum
MIDECAMICINA: Momicine, Myoxam, Normicina
MILRINONA: Corotrope
MINOXIDILO: Kapodín, Kresse, Lacovín, Lonitén, Minoxidil, Pilovital, Regaine,Ritebán
MIRTAZAPINA: Rexer
MISOPROSTOL: Cytotec, Menpros
MITOMICINA: Mitomycin C
MITOXANTRONA: Novantrone, Pralifán
MIVACURIO: Mivacrón
MOCLOBEMIDA: Manerix
MOLGRAMOSTIM: Leucomax
MOLSIDOMINA: Corpea, Molsidaín
MOMETASONA: Elica, Elocom
MORFINA: Cloruro mórfico, Morfina, MST Continus, Oblioser, Sevredol, Skenan
MUPIROCINA: Bactrobán, Plasimine
MYCOBACTERIUM BOVIS: Immucyst BCG

N

NABUMETONA: Dolsinal, Listrán, Relif
NADOLOL: Corgard, Solgol
NADROPARINA: Fraxiparina
NAFARELINA: Synarel
NAFAZOLINA: Colirio alfa, Miraclar, Privina
NAFTIDROFURILO: Praxilene
NALIDÍXICO: v. Ácido nalidíxico
NALOXONA: Naloxone
NALTREXONA: Antaxone, Celupán
NANDROLONA: Colirio Ocul Nandrol, Deca Durabolín
NAPROXENO: Aliviomás, Antalgín, Denaxprén, Ilagane, Lundirán, Naprokés, Naprosyn, Naproval, Naproxeno, Proxén
NARATRIPTÁN: Naramig
NEDOCROMILO: Brionil, Cetimil, Ildor, Tilad, Tilavist
NEFOPAM: Acupán
NEOMICINA: Neomicina, Coliriocilina Neomicina
NEOSTIGMINA: Neostigmina, Prostigmine
NETILMICINA: Dalinar, Netrocín
NICARDIPINA: Dagán, Flusemide, Lecibral, Lincil, Lucenfal, Nerdipina, Nicardipino, Vatrasín
NICERGOLINA: Fisifax, Sermión, Varsón
NICOFIBRATO: Arterium
NICOTINA: Nicodisc, Nicomax, Nicorette, Nicotinell, Nicotrans, Nicotrol
NICOTINATO DE TOCOFEROL: Disclar, Vitaber PP+E
NICUMALONA: v. Acenocumarol
NIFEDIPINA: Adalat, Cordilán, Dari, Dilcor, Nifedipino, Pertensal
NIFLÚMICO: v. Ácido niflúmico
NIFURATEL: Macmiror

NIMESULIDA: Antifloxil, Guaxán
NIMODIPINA: Admón, Brainal, Calinit, Kenesil, Modus, Nimotop, Remontal
NISOLDIPINA: Cornel, Syscor
NISTATINA: Mycostatín
NITRAZEPAM: Nitrazepán, Pelsón, Serenade
NITRENDIPINA: Baypresol, Gericin, Monopress, Niprina, Nitrendipino, Sub Tensin, Tensogradal, Trendinol, Vastensium
NITROFURAL: Furacín
NITROFURANTOÍNA: Chemiofurín, Furantoína, Furobactina
NITROGLICERINA: Cardiodisco, Colenitral, Cordiplast, Diafusor, Minitrán, Nitradisc, Nitro Dur, Nitroderm, Nitropacín, Nitroplast, Nitrotard, Solinitrina, Vernies
NITROPRUSIATO SÓDICO: Nitroprussiat
NIZATIDINA: Distaxid, Ulcosad
NONOXINOL: Lineafarm, Nacha, Noblitén, Para Calton, Yadalán
NORADRENALINA: Adrenor
NORETINDROMA: v. Noretisterona
NORETISTERONA: Primolut Nor
NORFLOXACINA: Amicrobín, Baccidal, Chibroxín, Esclebín, Espedén, Nalión, Norfloxacina, Noroxín, Senro, Uroctal, Vicnas
NORGESTREL (+ ETINILESTRADIOL): Eugynón
NORGESTREL (+ ESTRADIOL): Progylutón
NORTRIPTILINA: Martimil, Paxtibi
NOSCAPINA: Tuscalmén

O

OCTATROPINA: Vapín
OCTREÓTIDO: Sandostatín
OFLOXACINA: Oflovil, surnox, Tarivid
OLANZAPINA: Zyprexa
OLSALAZINA: Rasal
OMEPRAZOL: Audazol, Aulcer, Belmazol, Ceprandal, Elgan, Emeprotón, Gastrimut, Indurgán, Losec, Miol, Mopral, Norpramín, Nuclosina, Omaprén, Ompranyt, Parizac, Pépticum, Prysma, Sanamidol, Secrepina, Ulceral, Ulcesep, Ulcometión, Zimor
OMOCONAZOL: Afongán, Fongamil
ONDANSETRÓN: Fixca, Helmine, Yatrox, Zofrán
ORCIPRENALINA: Alupent
ORNIDAZOL: Tinerol
OTILONIO: Spasmoctyl
OXATOMIDA: Cobiona, Oxatokey, Oxleti, Tanzal
OXAZEPAM: Adumbrán
OXIBUTININA: Ditropán
OXICONAZOL: Salongo
OXIMETAZOLINA: Alerfrín, Descongestán, Egarone oximetazolina, Humoxal, Idasal, Inalintra, Nasovalda, Nebulicina, Oftinal, Respibien, Respir, Rinocorín, Rinodif, Utabón
OXITETRACICLINA: Colircusí oxitetraciclina, Terramicina
OXITOCINA: Syntocinón
OXOLAMINA: Perebrón
OXOLÍNICO: v. Ácido oxolínico
OXPRENOLOL: Trasicor

P

PACLITAXEL: Taxol
PANCURONIO: Pavulón
PANTOPRAZOL: Anagastra, Pantecta, Ulcotenal
PAPAVERINA: Sulmetín papaverina
PARACETAMOL: Acertol, Actrón, Akindol, Analter, Antidol, Apiretal, Aspac, Asplín, Calmanticold, Cupanol, Dolefín paracetamol, Dolgesic, Dolostop, Duorol, Efferalgán, Febranine, Febrectal simple, Gelocatil, Melabón infantil, Nofedol, Panadol, Paracetamol, Pediapirín, Pirinasol, Simol, Temperal, Termalgín, Tylenol, Zatinol, Zolbén
PARAFINA: Emuliquen simple, Hodernal
PARAMETASONA: Cortidene depot
PAROMOMICINA: Humatín
PAROXETINA: Frosinor, Motiván, Seroxat
PEFLOXACINA: Azubén, Peflacine
PENICILAMINA: Cupripén, Sufortanón
PENICILINA G: v. Bencilpenicilina
PENTAMIDINA: Pentacarinat
PENTAZOCINA: Pentazocina, Sosegón
PENTOSANOPOLISULFÚRICO: Fibrocid
PENTOSTATINA: Nipent
PENTOXIFILINA: Elorgán, Hemovás, Retimax
PERFENAZINA: Decentán
PERGOLIDA: Pharkén
PERICIAZINA: Nemactil
PERINDOPRILO: Coversyl
PETIDINA: Dolantina
PICOSULFATO SÓDICO: Contumax, Elimín, Evacuol, Gutalax, Lubrilax, Skilax
PIKETOPROFENO: Calmatel, Triparsean
PILOCARPINA: Colircusi pilocarpina, Colirio Llorens pilocarpina, Colirio oculos pilocarpina, Isopto carpina
PIMOZIDA: Orap
PINAVERIO: Eldicet
PINAZEPAM: Duna
PIPEMÍDICO, ÁCIDO: Galusán, Nuril, Urisán, Uropipedil
PIPERACILINA: Piperzam, Pipril
PIPERAZINA: Vermi Quimpe
PIPOTIAZINA: Lonserén
PIRACETAM: Ciclofalina, Genogris, Nootropil, Piracetam
PIRANTEL: Lombriareu, Trilombrín
PIRARUBICINA: Pirarubicina
PIRAZINAMIDA: Pirazinamida
PIRETANIDA: Midatén, Perbilén
PIRIDOSTIGMINA: Mestinón
PIRIDOXINA: Beglunina, Benadón, Conductasa, Godabión B6, Serfoxide
PIRIFIBRATO: Bratenol
PIRIMETAMINA: Daraprim
PIRLINDOL: Lifril
PIROXICAM: Artralgil, Brexinil, Cycladol, Dekamega, Doblexán, Feldene, Improntal, Piroxicam, Salvacam, Sasulén, Vitaxicam
PIRVINIO: Pamoxán
PIVAMPICILINA: Lervipán, Pivamiser
PIZOTIFENO: Mosegor, Sandomigrán
PLATA, NITRATO: Argenpal
PODOFILOTOXINA: Condelone, Wartec
POLIESTRADIOL: Estradurín

POVIDONA YODADA: Betadine, Betatul, Braunoderm, Braunol, Iodina, Kaput, Orto dermo P, Polividona yodada, Sanoyodo, Solucionic, Topionic Scrub
PRAVASTATINA: Bristacol, Lipemol, Liplat, Prareduct
PRAZOSINA: Miniprés
PREDNICARBATO: Batmen, Peitel
PREDNISOLONA: Dacortín H, Estilsona, Normonsona, Solu Dacortín H
PREDNISONA: Dacortín, Prednisona
PRILOCAÍNA: Citanest
PRIMIDONA: Mysoline
PROBUCOL: Bifenabid, Duperlipid
PROCAÍNA: Procaína, Venocaína
PROCAINAMIDA: Biocoryl
PROCARBAZINA: Natulán
PROCATEROL: Onsukil, Promaxol
PROCICLIDINA: Kemadrén
PROGESTERONA: Progeffik, Utrogestán
PROGLUMETACINA: Prodamox, Protaxil
PROMESTRIENO: Colpotrofín, Deliproderm
PROMETAZINA: Fenergán tópico, Frinova, Sayomol
PROPACETAMOL: Pro Efferalgán
PROPAFENONA: Rytmonorm
PROPIFENAZONA: Cibalgina
PROPOFOL: Dipriván
PROPRANOLOL: Sumial
PROTAMINA: Protamina
PSORALENO: Novo Melandina

Q

QUAZEPAM: Quiedorm
QUENODESOXICÓLICO: v. Ácido quenodesoxicólico
QUINAGOLIDA: Norprolac
QUINAPRILO: Acuprel, Ectrén, Lidaltrín
QUINIDINA: Cardioquine, Longacor Nativelle, Quinicardina

R

RAMIPRILO: Acovil, Carasel
RANITIDINA: Coralén, Quantor, Ran H2, Ranidín, Ranilonga, Ranix, Ranuber, Rubiulcer, Tanidina, Terposén, Toriol, Zantac
REMIFENTANILO: Ultiva
REPROTEROL: Broncospasmín
RETINOL: Auxina A, Biominol A, Dif Vitamín A, Mulsal A, Rinocusí vitamínico
RIBAVIRINA: Virazid
RIFABITINA: Ansatipín
RIFAMICINA: Rifamicina colirio, Rifocina
RIFAMPICINA: Rifagén, Rifaldín, Rimactán
RISPERIDONA: Risperdal
RITODRINA: Pre Par
RITONAVIR: Norvir
ROCURONIO: Esmerón
ROXATIDINA: Roxiwás, Sarilén
ROXITROMICINA: Macrosil, Rotesán, Rotramín, Rulide

S

SALBUTAMOL: Buto Asma, Butosol, Dipulmín, Emicán, Salbutamol, Ventadur, Ventolín
SALICILATO DE DIETILAMINA: Algoderm, Artrogota
SALICILATO DE PICOLAMINA: Algiospray
SALICÍLICO: v. Ácido salicílico
SALICILSALICÍLICO: v. Salsalato
SALMETEROL: Beglán, Betamicán, Inaspir, Serevent
SALSALATO: Umbradol
SAQUINAVIR: Invirase
SELEGILINA: Plurimén
SELENIO: Abottselsun, Bioselenium, Caspiselenio
SEN: Depurán, Diolaxil
SENÓSIDOS: Justelax, Puntual, Puntualex, Pursenid, X Prep
SERMORELINA: Geref
SERTACONAZOL: Dermofix, Dermoseptic, Zalaín
SERTRALINA: Aremis, Besitrán
SEUDOEFEDRINA: Otrinol
SIMVASTATINA: Colemín, Pantok, Zocor
SISOMICINA: Sisomina
SOMATOSTATINA: Somatostatina, Somiatón, Somonal
SOMATOTROPINA: Genotonorm, Humatrope, Norditropín, Saizén, Zomactón
SOTALOL: Sotapor
SUCCINILCOLINA: v. Suxametonio
SUCRALFATO: Gastral, Tiblex, Ulcufato, Urbal
SULBACTAM (+ AMPICILINA): Bacimex , Galotam, Unsyn
SULFACETAMIDA: Colircusí sulfacetamida, Colirio Llorens sulfacetamida, Colirioclina sulfacetamida
SULFADIAZINA: Sulfadiazina
SULFAMETOXAZOL: v. Cotrimoxazol
SULFANILAMIDA: Azol polvo
SULFASALAZINA: Salazopyrina
SULINDAC: Sulindal
SULPIRIDA: Digtón, Dogmatil, Guastil, Lebopride, Psicocén, Tepavil
SUMATRIPTÁN: Arcoirán, Imigrán, Novelian
SURFACTANTE PULMONAR BOVINO: Survanta
SURFACTANTE PULMONAR PORCINO: Curosurf
SUXAMETONIO: Anectine, Mioflex
SUXIBUZONA: Danilón tópico

T

TACRINA: Cognex
TACRÓLIMO: Prograf
TAMOXIFENO: Nolvadex, Oxeprax, Tamoxifeno
TAXOL: v. Paclitaxel
TAZOBACTAM (+ PIPERACILINA): Tazocel
TEGAFUR: Utefos
TEICOPLANINA: Targocid
TENIPÓSIDO: Vumón
TENOXICAM: Artriunic, Reutenox, Tilcotil
TEOFILINA: Asmo Hubber, Chantaline, Eufilina, Histafilín, Neo Elixifilín, Pulmeno, Teodelín, Teofilina, Teolixir, Theo Dur, Theo Max, Theolair, Theoplus, Unilong, Vent retard
TERAZOSINA: Deflox, Magnurol
TERBINAFINA: Lamisil
TERBUTALINA: Tedipulmo, Terbasmín
TERFENADINA: Alergist, Cyater, Rapidal, Terfenadina, Ternadín, Triludán

TESTOSTERONA: Testex
TETRACAÍNA: Anestesia Topi, Lubricante Urol
TETRACICLINA: Actisite, Ambramicina, Bristaciclina, Kinciclina, Quimpe Antibiótico, Tetra Hubber, Tetraciclina
TETRACOSÁCTIDO: Nuvacthén depot
TETRAZEPAM: Myolastán
TIABENDAZOL: Triasox
TIAMAZOL: Tirodril
TIAMINA: Benerva
TIANFENICOL: Urfamycin
TIAPRIDA: Tiaprizal
TIAPROFÉNICO: Ácido tiaprofénico
TIBOLONA: Boltín
TICARCILINA: Ticarpén
TICLOPIDINA: Ticlodone, Tiklid
TIETILPERAZINA: Torecán
TILIDINA: Tilitrate
TILOXAPOL: Lacermucín
TIMOLOL: Cusimolol, Nyolol, Timoftol
TINIDAZOL: Tricolam
TIOCONAZOL: Trosid
TIOGUANINA: Tioguanina
TIOPENTAL SÓDICO: Pentothal, Tiobarbital
TIOPERAZINA: Majeptil
TIORIDAZINA: Meleril
TIOTEPA: Onco Tiotepa
TIPEPIDINA: Asvelik
TIXOCORTOL: Rectovalone, Tiovalone
TIZANIDINA: Sirdalud
TOBRAMICINA: Tobra Gobens, Tobradistín, Tobramicina, Tobrex
TOCOFEROL: Auxina E, Ephynal
TOCOFIBRATO: Transferal
TOLBUTAMIDA: Rastinón
TOLEMTÍN: Artrocaptín
TOLNAFTATO: Devorfungi, Tinaderm
TORASEMIDA: Dilutol, Isodiur, Sutril
TOREMIFENO: Farestón
TOXINA BOTULÍNICA: Toxina botulínica
TRAMADOL: Adolonta, Tralgiol
TRAMAZOLINA: Rhinospray
TRANDOLAPRILO: Goptén, Odrik, Zgoptén
TRANEXÁMICO: v. Ácido tranexámico
TRANILCIPROMINA: Parnate
TRAZODONA: Deprax
TRETINOÍNA: Dermojuventus, Retirides
TRIAMCINOLONA: Ledercort, Proctosteroid, Trigón depot
TRIAMTERENO: Urocaudal
TRIAZOLAM: Halción
TRIFLUOPERAZINA: Eskazine
TRIFLURIDINA: Virodimín
TRIFLUSAL: Disgrén
TRIHEXIFENIDILO: Artane
TRIMEBUTINA: Polibutín
TRIMETOPRIM: v. Cotrimoxazol
TRIMIPRAMINA: Surmontil
TRIOXANO: Diformil
TRIPELENAMINA: Azarón
TRIPROLIDINA: Pro actidil
TRIPTORELINA: Decapeptyl
TROFOSFAMIDA: Genoxal trofosfamida
TROMANTADINA: Viru serol
TROPICAMIDA: Colircusí tropicamida
TROPISETRÓN: Navobán
TROSPIO: Spasmosarto, Uraplex
TUBOCURARINA: Curarina

U

URAPIDILO: Elgadil
UROFOLITROPINA: Neo Fertinorm
UROCINASA: Arbokinase, Urokinase, Uroquidán
URSODESOXICÓLICO: v. Ácido ursodesoquicólico

V

VALACICLOVIR: Valtrex, Viroval
VALPROICO: Depakine
VALPROMIDA: Depamide
VANCOMICINA: Diatracín
VASOPRESINA-LISINA: v. Lipresina
VECURONIO: Norcurón
VENLAFAXINA: Dobupal, Vandral
VERALIPRIDA: Agreal, Faltium
VERAPAMILO: Manidón, Reduprés, Veratensín
VIGABATRINA: Sabrilex
VILOXAZINA: Vivarint
VINBLASTINA: Vinblastina
VINBURNINA: Cervoxán, Eburnoxín
VINCAMINA: Arteriovinca, Dilarterial, Tefavinca, Vadicate, Vincacén, Vincaminol
VINCRISTINA: Vincrisul
VINDESINA: Enisón
VINORELBINA: Biovelbín, Navelbine

W

WARFARINA: Aldocumar

X

XILOMETAZOLINA: Desconasal, Otrivín, Rationasal
XIPAMIDA: Demiax, Diurex

Z

ZALCITABINA: Hivid
ZIDOVUDINA: Retrovir, Zidovudina
ZOLMITRIPTÁN: Zolmig
ZOLPIDEM: Cedrol, Dalparán, Stilnox
ZOPICLONA: Datolán, Limován, Siatén
ZUCLOPENTIXOL: Cisordinol, Clopixol

Sección B

Especialidades farmacéuticas - nombre genérico

A

AAS: Ácido acetilsalicílico
Abactrim: Cotrimoxazol
Abottselsun: Selenio
Absorlent: Estradiol
Acertol: Paracetamol
Acetensil: Enalaprilo
Acetilcolina: Acetilcolina
Acfol: Fólico, ácido
Aciclovir: Aciclovir
Ácido acetilsalicílico: Ácido acetilsalicílico
Ácido fólico: Fólico, ácido
Ácido nalidíxico: Ácido nalidíxico
Ácido tiaprofénico: Tiaprofénico
Acovil: Ramiprilo
Actilyse: Alteplasa
Actimag: Magnesio, pidolato
Actimidol: Ibuprofeno
Actimoxi: Amoxicilina
Actisite: Tetraciclina
Actithiol: Carbocisteína
Actocortina: Hidrocortisona
Actrapid: Insulina
Actrón: Paracetamol
Acupán: Nefopam
Acuprel: Quinaprilo
Ada: Fenilefrina rino
Adalat: Nifedipina
Adenocor: Adenosina
Adiro: Ácido acetilsalicílico
Admón: Nimodipina
Adofén: Fluoxetina
Adolkín: Metamizol
Adolonta: Tramadol
Adrenalina: Adrenalina
Adrenor: Noradrenalina
Adumbrán: Oxazepam
Adventán: Metilprednisolona
Aero Red: Dimeticona
Aeroderm: Lidocaína
Aerrane: Isoflurano
Afebrín: Metamizol
Afloyán: Etofibrato
Afluon: Azelastina
Afongán: Omoconazol
Afrolate: Etofenamato
Ageroplás: Ditazol
Agerpén: Amoxicilina
Agreal: Veraliprida
Airtal: Aceclofenac
Akindol: Paracetamol
Akinetón: Biperideno
Alapryl: Halazepam
Albego: Camazepam
Aldactone A: Espironolactona
Aldactone: Espironolactona
Aldoacné: Benzoílo
Aldomet: Metildopa
Alerfrín: Oximetazolina
Alergist: Terfenadina
Alerlisín: Cetirizina
Alermizol: Astemizol
Aleudrina: Isoprenalina
Alfadelta: Alfacalcidol
Alferos: Azelastina
Alfetim: Alfuzosina
Algho: Ácido acetilsalicílico
Algiasdín: Ibuprofeno
Algiospray: Salicilato de picolamina
Algisán: Ibuprofeno
Algoderm: Salicilato de dietilamina
Ali Veg: Cimetidina
Aliviomás: Naproxeno
Aliviosín: Indometacina
Almax: Almagato
Almitil: Enalaprilo
Alopresín: Captoprilo
Alprostadil: Alprostadilo
Alteporina: Cefminox
Altesona: Cortisona
Altior: Ibuprofeno
Alubiphar: Almasilato
Alugelibys: Algeldrato
Alupent: Orciprenalina
Alvadermo: Fluocinolona
Amantadina: Amantadina
Ambaxino: Bacampicilina

Ambramicina: Tetraciclina
Ambritán: Cobamamida
Ambrolitic: Ambroxol
Amchafibrín: Ácido tranexámico
Amicrobín: Norfloxacina
Amikacina: Amikacina
Amiodarona: Amiodarona
Amitrón: Amoxicilina
Amoflamisán: Amoxicilina
Amoteín: Metronidazol
Amox: Amoxicilina
Amoxarén: Amoxicilina
Amoxi Gobens: Amoxicilina
Amoxibacer: Amoxicilina
Amoxicilina: Amoxicilina
Amoxidel: Amoxicilina
Amoximedical: Amoxicilina
Amoxyplus: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Ampicilina: Ampicilina
Ampiplús: Ampicilina
Amsacrina: Amsacrina
Anaclosín: Cloxacilina
Anafranil: Clomipramina
Anagrastra: Pantoprazol
Analater: Paracetamol
Analux: Fenilefrina
Anatac: Carbocisteína
Anatopic: Fluocinolona
Androcur: Ciproterona
Anectine: Suxametonio
Anestesia Topi: Tetracaína
Anexate: Flumazenilo
Angifonil: Cetilpiridinio
Angiodrox: Diltiazem
Ansatipín: Rifabitina
Antabus: Disulfiram
Antalgín: Naproxeno
Antaxone: Naltrexona
Anthranol: Ditranol
Antibiopén: Ampicilina
Anticude: Edrofonio
Antidol: Paracetamol
Antifloxil: Nimesulina
Antiobes retard: Fenproporex
Antitrombina III: Antitrombina III
Antiverrugas Ortho: Ácido salicílico
Antopal: Binifibrato
Apamox: Amoxicilina
Apir manitol: Manitol
Apiretal: Paracetamol
Apocard: Flecainida
Aprical dopamina: Dopamina
Aqucilina: Bencilpenicilina-procaína
Arbokinase: Urocinasa
Arcasín: Cisaprida
Arcental: Ketoprofeno
Arcoirán: Sumatriptán
Ardine: Amoxicilina
Aremia: Sertralina
Areuzolín: Cefazolina
Argenpal: Plata, nitrato
Aricept: Donepezilo
Arkocápsulas carbón: Carbón adsorbente
Armil: Benzalconio
Artane: Trihexifenidilo
Arteolol: Carteolol
Arteriovinca: Vincamina
Arterium: Nicofibrato
Artralgil: Piroxicam
Artrinovo: Indometacina
Artriunic: Tenoxicam
Artrocaptín: Tolmetín
Artrogota: Salicilato de dietilamina
Arvín: Ancrod
Arzimol: Cefprozilo
Ascal: Carbasalato cálcico
Asimil B12: Mecobalamina
ASL Normon: Ácido acetilsalicílico
Asmo Hubber: Teofilina
Aspac: Paracetamol
Aspegic: Ácido acetilsalicílico
Aspinfantil: Ácido acetilsalicílico
Aspirina: Ácido acetilsalicílico
Asplín: Paracetamol
Aspro: Ácido acetilsalicílico
Astemizol: Astemizol
Astonín: Fludrocortisona
Astudal: Amlodipina
Asvelik: Tipepidina
Atarax: Hidroxizina
Atenavit: Antitrombina III
Atenolol: Atenolol
Atepodín: Adenosina, trifosfato
Atropina Braun: Atropina
Atropina sulfato Serra: Atropina
Atrovent: Ipratropio
Audazol: Omeprazol
Augmentine: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Aulcer: Omeprazol
Aureomicina: Clortetraciclina
Auxina A: Retinol
Auxina E: Tocoferol
Aydolid: Fosfosal
Azactam: Aztreonam
Azarón: Tripelenamina
Azol polvo: Sulfanilamida
Azubén: Pefloxacina

B

Baccidal: Norfloxacina
Bacimex: Sulbactam (+ ampicilina)
Bactifor: Cotrimoxazol
Bactrobán: Mupirocina
Balodín: Diritromicina
Bamalite: Lansoprazol
Bambec: Bambuterol
Bantenol: Mebendazol
Baripril: Enalaprilo
Bas Dextrán: Dextrano 40
Batmen: Prednicarbato
Batrafén: Ciclopirox
Baypén: Mezlocilina

Baypresol: Nitrendipina
Bebulín Inmuno: Factor IX
Beclo asma: Beclometasona
Beclo rino: Beclometasona
Becloforte Inhal: Beclometasona
Beclosona: Beclometasona
Beconase nasal: Beclometasona
Becotide: Beclometasona
Beglán: Salmeterol
Beglumina: Piridoxina
Belmacina: Ciprofloxacina
Belmalax: Lactulosa
Belmazol: Omeprazol
Belustine: Lomustina
Bemolán: Magaldrato
Benadón: Piridoxina
Benadryl: Difenhidramina
Beneflur: Fludarabina
Benerva: Tiamina
Benestán: Alfuzosina
Benoral: Fenoximetilpenicilina-benzatina
Benoxygel: Benzoílo
Bentylol: Diciclovering
Benzalc: Benzalconio
Benzetacil: Bencilpenicilina-benzatina
Beriate P: Factor VIII
Berotec: Fenoterol
Besitrán: Sertralina
Betadine: Povidona yodada
Betaferón: Interferón beta-1 B
Betagán: Levobunolol
Betahistina: Betahistina
Betamatil: Betametasona
Betamicán: Salmeterol
Betatul: Povidona yodada
Betnovate: Betametasona
Betoptic: Betaxolol
Betsuril: Beclometasona
Biclín: Amikacina
Bifenabid: Probucol
Bifokey: Bifonazol
Bigpen: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Bilina: Levocabastina
Biniwas: Binifibrato
Bio Exazol: Eritromicina
Biocadmio: Cadmio
Biocef: Ceftibuteno
Bioclate: Factor VIII
Biocoryl: Procainamida
Biodramina: Dimenhidrinato
Biominol A: Retinol
Bionocalcín: Calcitonina
Biopasal Fibra: Ispágula
Bioplak: Ácido acetilsalicílico
Bioscefal: Cefalexina
Bioselenium: Selenio
Biovelbín: Vinorelbina
Bioxidona: Amoxicilina
Bisoltus: Codeína
Bisolvón: Bromhexina
Bitensil: Enalaprilo
Blastón: Cinitaprida
Bleomicina: Bleomicina
Blokium: Atenolol
Bodaril: Metisoprinol
Bolchipén: Amoxicilina
Boltín: Tibolona
Bolutol: Gemfibrocilo
Bonefos: Clodrónico, ácido
Boraline: Fenilefrina
Borbalán: Amoxicilina
Borea: Megestrol
Boxol: Dalteparina
Brainal: Nimodipina
Bratenol: Pirifibrato
Braunoderm: Povidona yodada
Braunol: Povidona yodada
Bremón: Claritromicina
Brexinil: Piroxicam
Bridotrim: Cotrimoxazol
Brionil: Nedocromilo
Brisfirina: Cefapirina
Brisoral: Cefprozilo
Bristaciclina: Tetraciclina
Bristacol: Pravastatina
Britapén: Ampicilina
Brizolina: Cefazolina
Brolín: Famotidina
Bromselón: Ebastina
Broncivent: Beclometasona
Broncospasmín: Reproterol
Brondix: Amoxicilina
Brongenit: Cotrimoxazol
Bronsema: Eritromicina
Brotazona: Feprazona
Buprex: Buprenorfina
Burmicín: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Buscapina: Butilescopolamina, bromuro
Buspar: Buspirona
Buspisal: Buspirona
Busulfán: Busulfán
Butazolidina: Fenilbutazona
Buto Asma: Salbutamol
Butosol: Salbutamol

C

Calcijex: Calcitriol
Calcio 20: Calcio, fosfato
Calciparina: Heparina
Calcitonina: Calcitonina
Calcium Sandoz: Calcio, glubionato
Calinit: Nimodipina
Calmanticold: Paracetamol
Calmantina: Ácido acetilsalicílico
Calmatel: Piketoprofeno
Calmavén: Diazepam
Calogén: Calcitonina
Calsynar: Calcitonina
Callicida: Ácido salicílico
Callofín: Ácido salicílico
Campral: Acamprosato
Canadiol: Itraconazol

Canestén: Clotrimazol
Caosina: Calcio, carbonato
Capastat: Capreomicina
Capotén: Captoprilo
Caproamín: Ácido ε-aminocaproico
Capsidol: Capsaicina
Caramelos C Vit: Ácido ascórbico
Carasel: Ramiprilo
Carbicalcín: Elcatonina
Carbocal: Calcio, carbonato
Cardem: Celoprolol
Cardiodisco: Nitroglicerina
Cardioquine: Quinidina
Cardiovás: Isosorbida, mononitrato
Cardiser: Diltiazem
Cardurán: Doxazosina
Carentil: Estrógenos conjugados
Caricef: Cefazolina
Carnicor: Carnitina
Carreldón: Diltiazem
Carudol: Fenilbutazona
Casodex: Bicalutamida
Caspiselenio: Selenio
Catapresán: Clonidina
Catx: Ciprofloxacina
Cebión: Ácido ascórbico
Ceclor: Cefaclor
Cedax: Ceftibuteno
Cedrol: Zolpidem
Cefa: Cefazolina
Cefabiot iny: Cefazolina
Cefacene: Cefazolina
Cefacrón: Cefotaxima
Cefadrex: Cefazolina
Cefadroxilo: Cefadroxilo
Cefakes: Cefazolina
Cefalexgobens: Cefalexina
Cefalexina: Cefalexina
Cefalotina: Cefalotina
Cefamandole: Cefamandol
Cefamezín: Cefazolina
Cefamisol: Cefalexina
Cefamusel: Cefazolina
Cefaxicina: Cefoxitina
Cefazolina: Cefazolina
Cefizox: Ceftizoxima
Cefobid: Cefoperazona
Celestoderm: Betametasona
Celestone: Betametasona
Celupán: Naltrexona
Cellcept: Micofenolato de mofetilo
Cemetol: Cefmetazol
Cemidón: Isoniazida
Ceneo: Hidrocortisona
Centramina: Anfetamina
Cepacilina: Bencilpenicilina-benzatina
Cepifrán: Ceftibuteno
Ceprandal: Omeprazol
Ceprimax: Ciprofloxacina
Cervoxán: Vinburnina
Cesplón: Captoprilo
Cetavlón: Cetrimida
Cetimil: Nedocromilo
Cetraxal: Ciprofloxacina
Chantaline: Teofilina
Chemicetina: Cloranfenicol
Chemiofurín: Nitrofurantoína
Chibroxín: Norfloxacina
Chiclida: Meclicina
Chloromycetín: Cloranfenicol
Ciarbiot: Ampicilina
Cibacalcina: Calcitonina
Cibacén: Benazeprilo
Cibalgina: Propifenazona
Ciclochem: Ciclopirox
Ciclofalina: Piracetam
Cicloxal: Ciclofosfamida
Cicopal: Fenbufeno
Cidina: Cinitaprida
Cillimicina: Lincomicina
Cimetidina: Cimetidina
Cinarizina: Cinarizina
Cincofarm: 5-Hidroxitriptófano
Cinfacromín: Merbromina
Cinfamar: Dimenhidrinato
Cinfatós: Dextrometorfano
Cipobacter: Ciprofloxacina
Ciprok: Ciprofloxacina
Cisplatino: Cisplatino
Citanest: Prilocaína
Citarabina: Citarabina
Citrolíder: Ácido ascórbico
Citrovit: Ácido ascórbico
Civerán: Loratadina
Claforán: Cefotaxima
Clamoxyl: Amoxicilina
Clanzol: Cleboprida
Claral: Diflucortolona
Clarityne: Loratadina
Clarmyl: Clobazam
Clavepén: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Claversal: Mesalazina
Clavucid: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Clavumox: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Clearamed: Benzoílo
Clearón: Binifibrato
Cleboril: Cleboprida
Clexane: Enoxacina
Clinwas: Clindamicina
Clipto: Enalaprilo
Clisemina: Doxiciclina
Clomifén Casen: Clomifeno
Clopixol: Zuclopentixol
Cloretil: Etilo, cloruro
Cloroquina: Cloroquina
Clorpromazina: Clorpromazina
Cloruro cálcico: Calcio, cloruro
Cloruro mórfico: Morfina
Clovate: Clobetasol
Co Amoxín: Amoxicilina
Co Fluocín: Fluocinolona
Cobiona: Oxatomida
Codeisán: Codeína
Cognex: Tacrina

Coisordinol: Zuclopentixol
Colchicine Oudé: Colchicina
Colemín: Simvastatina
Colenitral: Nitroglicerina
Colestid: Colestipol
Colimicina: Colistina
Colircusí atropina: Atropina
Colircusí aureomicina: Clortetraciclina
Colircusí ciclopléjico: Ciclopentolato
Colircusí cloranfenicol: Cloranfenicol
Colircusí dexametasona: Dexametasona
Colircusí fenilefrina: Fenilefrina
Colircusí homatropina: Homatropina
Colircusí oxitetraciclina: Oxitetraciclina
Colircusí pilocarpina: Pilocarpina
Colircusí sulfacetamida: Sulfacetamida
Colircusí tropicamida: Tropicamida
Colirio alfa: Nafazolina
Colirio Llorens atropina: Atropina
Colirio Llorens cloranfenicol: Cloranfenicol
Colirio Llorens homatropina: Homatoprina
Colirio Llorens pilocarpina: Pilocarpina
Colirio Llorens sulfacetamida: Sulfacetamida
Colirio Llorens: Ciclopentolato
Colirio Ocul Atropina: Atropina
Colirio ocul ciclopléjico: Ciclopentolato
Colirio Ocul fenilefrina: Fenilefrina
Colirio Ocul homatoprina: Homatoprina
Colirio Ocul Nandrol: Nandrolona
Colirio oculos pilocarpina: Pilocarpina
Coliriocilina DHD Estrep: Dihidroestreptomicina
Coliriocilina homatropina: Homatoprina
Coliriocilina Neomicina: Neomicina
Coliriocilina: Bencilpenicilina
Colirioclina sulfacetamida: Sulfacetamida
Colme: Carbimida cálcica
Colpotrofín: Promestrieno
Colpro: Medrogestona
Complecal: Edetato cálcico disódico
Condelone: Podofilotoxina
Conductasa: Piridoxina
Confobos: Famotidina
Contramareo: Dimenhidrinato
Controlwás: Enalaprilo
Contugesic: Dihidrocodeína
Contumax: Picosulfato sódico
Convectal: Diltiazem
Copinal: Acexamato de cinc
Coralén: Ranitidina
Cordilán: Nifedipina
Cordiplast: Nitroglicerina
Corgard: Nadolol
Cornel: Nisoldipina
Cornina: Ácido salicílico
Coroláter: Diltiazem
Coronur: Isosorbida, mononitrato
Coroprés: Carvedilol
Corotrope: Milrinona
Corpea: Molsidomina
Corprilor: Enalaprilo
Cortidene depot: Parametasona
Cortiespec: Fluocinolona
Cortoftal: Clobetasona
Coslán: Ácido mefenámico
Coversyl: Perindoprilo
Cozaar: Losartán
Crema contracept Lanzas: Benzalconio
Crema de magnesia: Magnesio, hidróxido
Crinorén: Enalaprilo
Criostat SD 2: Factor VIII
Crisinor: Auranofina
Cristalcrom: Clorhexidina
Cristalmina: Clorhexidina
Crixiván: Indinavir
Cromatonbic B12: Cianocobalamina
Cromatonbic folínico: Folinato cálcico
Cromatonbiotic Ferro: Hierro, lactato
Cromer Orto: Merbromina
Cromo asma: Cromoglícico (Cromoglicato)
Cronodine: Diltiazem
Cronol: Famotidina
Cunesín: Ciprofloxacina
Cupanol: Paracetamol
Cupripén: Penicilamina
Curadent: Lidocaína
Curafil: Clorhexidina
Curarina: Tubocurarina
Curistán: Cloroxilenol
Curosurf: Surfactante pulmonar porcino
Curoxima: Cefuroxima
Cusicrom: Cromoglícico (Cromoglicato)
Cusigel: Fluocitónido
Cusimolol: Timolol
Cusiviral: Aciclovir
Cutanil: Fluclorolona
Cuvefilm: Clorhexidina
Cyater: Terfenadina
Cycladol: Piroxicam
Cymevene: Ganciclovir
Cytotec: Misoprostol

D

Dabonal: Enalaprilo
Dacarbazina: Dacarbazina
Dacortín: Prednisona
Dacortín H: Prednisolona
Dacrolux: Dextrano 70
Dadefén: Ibuprofeno
Daflón: Diosmina
Dagán: Nicardipina
Daivonex: Calcipotriol
Daktarín: Miconazol
Dalacín: Clindamicina
Dalfaz: Alfuzosina
Dalinar: Netilmicina
Dalparán: Zolpidem
Dalsimín: Calcitonina
Dalsy: Ibuprofeno
Damoxicil: Amoxicilina
Danatrol: Danazol
Danilón tópico: Suxibuzona
Daonil: Glibenclamida

Dapaz: Meprobamato
Daraprim: Pirimetamina
Dardex: Captoprilo
Dari: Nifedipina
Darvon: Dextropropoxifeno
Dastosín: Dimetorfano
Datolán: Zopiclona
Daunoblastina: Daunoblastina
Deanxit: Flupentixol
Deca Durabolín: Nandrolona
Decadrán colirio: Dexametasona
Decapeptyl: Triptorelina
Decasona: Beclometasona
Decentán: Perfenazina
Decipar: Enoxaparina
Declobán: Clobetasol
Decoderm: Fluprednideno
Decrelip: Gemfibrocilo
Defaxina: Cefalexina
Deflox: Terazosina
Deftán: Lofepramina
Dehidrobenzperidol: Droperidol
Dekamega: Piroxicam
Deliproderm: Promestrieno
Demiax: Xipamida
Demolox: Amoxapina
Demotest: Budesónido
Denexprén: Naproxeno
Dentispray: Benzocaína
Denvar: Cefixima
Depakine: Ácido valproico
Depakine Crono: Ácido valproico
Depamide: Valpromida
Deparkine: Valproico, ácido
Depo Moderín: Metilprednisolona
Depo Progevera: Medroxiprogesterona
Depostat: Gestonorona
Deprancol: Dextropropoxifeno
Deprax: Trazodona
Deprece: Almagato
Depurán: Sen
Dequadín: Dequalinio
Deratín: Clorhexidina
Dereme: Beclometasona
Derilate: Ácido tiaprofénico
Deripil: Eritromicina dermo
Dermarén: Diclorisona
Derminovag: Hidrocortisona
Dermofix: Sertaconazol
Dermojuventus: Tretinoína
Dermosa hidrocortisona: Hidrocortisona
Dermoseptic: Sertaconazol
Desconasal: Xilometazolina
Desconex: Loxapina
Descongestán: Oximetazolina
Desferín: Deferoxamina
Devorfungi: Tolnaftato
Dexametasona: Dexametasona
Dexnón: Levotiroxina
Dextranorm: Dextrano 70
Dezacor: Deflazacort
Di retard: Diclofenac
Diabinese: Clorpropamida
Diaceplex: Diazepam
Diafusor: Nitroglicerina
Diamicrón: Gliclazida
Diamox: Acetazolamida
Diane 35: Ciproterona (+ etinil estradiol)
Diatín: Elcatonina
Diatracín: Vancomicina
Diazepam: Diazepam
Dicel: Fenproporex
Dicloderm forte: Diclorisona
Diclofenaco: Diclofenac
Dicorynán: Disopiramida
Diertine: Dihidroergocristina
Dif Vitamín A: Retinol
Difaterol: Bezafibrato
Differine: Adapaleno
Diflucán: Fluconazol
Diformil: Trioxano
Difosfén: Etidrónico, ácido
Digervín: Famotidina
Digoxina: Digoxina
Digtón: Sulpirida
Dihydergot: Dihidroergotamina
Dilabar: Captoprilo
Dilaclán: Diltiazem
Dilafurane: Benziodarona
Dilarterial: Vincamina
Dilcor: Nifedipina
Diltiwas: Diltiazem
Dilutol: Torasemida
Dinisor: Diltiazem
Dinobroxol: Ambroxol
Diolaxil: Sen
Diopine: Dipivefrina
Diosminil: Diosmina
Dipondal: Dexfenfluramina
Dipriván: Propofol
Diproderm: Betametasona
Dipulmín: Salbutamol
Diruival: Ibuprofeno
Disclar: Nicotinato de tocoferol
Discorvín Acetilespiramicina
Disdolén: Fosfosal
Disgrén: Triflusal
Disne Asmol: Ipratropio
Disneumón pernasal: Fenilefrina rino
Dispromil: Famotidina
Distaxid: Nizatidina
Distensán: Clotiazepam
Distraneurine: Clometiazol
Ditensor: Enalaprilo
Ditropán: Oxibutinina
Diurex: Xipamida
Divial: Lorazepam
Doblexán: Piroxicam
Dobriciclín: Amoxicilina
Dobupal: Venlafaxina
Dobutrex: Dobutamina
Docatone: Doxapram
Doci: Doxiciclina
Doclis: Diltiazem

Docostyl: Doxiciclina
Doctril: Ibuprofeno
Dogmatil: Sulpirida
Dolak: Isosorbida, mononitrato
Dolalgial: Clonixinato de lisina
Dolantina: Petidina
Dolefín paracetamol: Paracetamol
Dolemicín: Metamizol
Dolgesic: Paracetamol
Doline: Benorilato
Dolobid: Diflunisal
Dolocyl: Ibuprofeno
Dolostop: Paracetamol
Dolotrén: Diclofenac
Dolsinal: Nabumetona
Domperidona: Domperidona
Dompil: Metampicilina
Doneka: Lisinoprilo
Donix: Lorazepam
Donorest: Fentiazac
Donormyl: Doxilamina
Dopamina: Dopamina
Dopergín: Lisurida
Dórmicum: Midazolam
Dormidina: Doxilamina
Dormodor: Flurazepam
Dormplus: Difenhidramina
Dosil: Doxiciclina
Dostinex: Cabergolina
Doxiciclina: Doxiciclina
Doxiclat: Doxiciclina
Doxinate: Doxiciclina
Doxitén: Doxiciclina
Doxorubicina Tedec: Doxorubicina
Dramine: Meclicina
Drenian: Diazepam
Drenisón: Fludroxicortida
Droal: Ketorolac
DTIC Dome: Dacarbazina
Duebién: Doxilamina
Dulco Laxo: Bisacodilo
Dumirox: Fluvoxamina
Duna: Pinazepam
Duolax: Lactulosa
Duonasa: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Duorol: Paracetamol
Duperlipid: Probucol
Duphalac: Lactulosa
Duphastón: Didrogesterona
Duracef: Cefradoxilo
Durogesic: Fentanilo
Duspatalín: Mebeverina
Duvadilán: Isoxsuprina

E

Ebastel: Ebastina
Ebrocit: Ebrotidina
Eburnoxín: Vinburnina
Ectrén: Quinaprilo
Edemox: Acetazolamida
Ediluna: Ibuprofeno
Edoxil: Amoxicilina
Eduprim: Cotrimoxazol
Efedrina Level: Efedrina
Efemida: Cefalexina
Efensol: Filicol
Efferalgán: Paracetamol
Efiplén: Buspirona
Efortil: Etilefrina
Efudix: Fluorouracilo
Egarone oximetazolina: Oximetazolina
Elcatonina Cepa: Elcatonina
Eldicet: Pinaverio
Elebloc: Carteolol
Electopén: Ampicilina
Electopén Retard: Ampicilina-benzatina
Elgadil: Urapidilo
Elgán: Omeprazol
Elica: Mometasona
Elimín: Picosulfato sódico
Elkopín: Etozolina
Elocom: Mometasona
Elorgán: Pentoxifilina
Emconcor: Bisoprolol
Emeprotón: Omeprazol
Emicán: Salbutamol
Emovate: Clobetasona
Emportal: Lactitiol
Emthexate: Metotrexato
Enalapril: Enalaprilo
Enantyum: Dexketoprofeno
Endorem: Hierro, óxido
Enisón: Vindesina
Enterosilicona: Dimeticona
Epanutín: Fenitoína
Ephynal: Tocoferol
Epivir: Lamivudina
Epocelín: Ceftizoxima
Epopén: Epoetina alfa
Eprex: Epoetina alfa
Equín: Estrógenos conjugados
Erantín: Epoetina beta
Ercar: Carboplatino
Ergodavur: Dihidroergocristina
Ergodilat: Dihidroergotoxina
Eridosis: Eritromicina dermo
Eritrogobens: Eritromicina
Eritromicina: Eritromicina
Eritroveinte: Eritromicina
Erymax: Eritromicina
Esclebín: Norfloxacina
Escopolamina: Escopolamina
Esidrex: Hidroclorotiazida
Eskazine: Trifluoperazina
Eskazole: Albendazol
Esmacén: Astemizol
Esmerón: Rocuronio
Esotrán: Estradiol
Espedén: Norfloxacina
Espidifén: Ibuprofeno
Espledol: Acemetocina
Estecina: Ciprofloxacina

Estilsona: Prednisolona
Estracyt: Estramustina
Estraderm TTS: Estradiol
Estradurín: Poliestradiol
Estreptomicina: Estreptomicina
Etalpha: Alfacalcidol
Etambutol: Etambutol
Etosuximida: Etosuximida
Etramón ginecológico: Econazol
Etro: Ampicilina-benzatina
Etumina: Clotiapina
Eufilina: Aminofilina
Eufilina: Teofilina
Euglucón: Glibenclamida
Eugynón: Norgestrel (+ etinilestradiol)
Eulexín: Flutamida
Eulitop: Bezafibrato
Eupén: Amoxicilina
Eupleclanic: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Euprotín: Lenograstim
Euradal: Bisoprolol
Euraxil: Crotamitón
Euskín: Eritromicina dermo
Evacuol: Picosulfato sódico
Evopad: Estradiol
Exosurf Neonatal: Colfoscerilo
Expafusión: Hidroxietilalmidón
Extraplus: Ketoprofeno
Extur: Indapamida

F

Fagastril: Famotidina
Falcol: Aceclofenac
Faltium: Veraliprida
Famotidina: Famotidina
Famulcer: Famotidina
Famvir: Famciclovir
Fanaxal: Alfentanilo
Fanhdi: Factor VIII
Fanosín: Famotidina
Fanox: Famotidina
Farestón: Toremifeno
Farlutal: Medroxiprogesterona
Farmadiuril: Bumetanida
Farmaproína: Bencilpenicilina-procaína
Farmarubicina: Epirubicina
Farmiblastina: Doxorubicina
Faspic: Ibuprofeno
Fastum: Ketoprofeno
Fazoplex: Cefazolina
Febranine: Paracetamol
Febrectal simple: Paracetamol
Feldene: Piroxicam
Femaprim: Ibuprofeno
Femidol: Ibuprofeno
Fenergán tópico: Prometazina
Fenistil: Dimetindeno
Fenitoína Rubio: Fenitoína
Fensel: Felodipina
Fentanest: Fentanilo
Fero Gradumet: Hierro, sulfato
Ferplex: Hierro, succinilcaseína
Ferritina: Ferritina
Ferro Semar: Ascorbato de hierro
Ferrocur: Hierro, succinilcaseína
Ferroprotina: Ferritina
Fibogel: Ispágula
Fiborán: Aprindina
Fibramucil: Ispágula
Fibrocid: Pentosanopolisulfúrico
Fidium: Betahistina
Filoklín: Cefazolina
Finedal: Clobenzorex
Fisifax: Nicergolina
Fisiogastrol: Cisaprida
Fixca: Ondansetrón
Flagyl: Metronidazol
Flagyl vaginal: Metronidazol
Flerudín: Flunarizina
Flicum: Flubendazol
Flogoprofén: Etofenamato
Flogoter: Indometacina
Flolán: Epoprostenol
Flubasón: Desoximetasona
Fludán codeína: Codeína
Fluidasa: Mepiramina
Fluidín: Guaifenesina
Fluimucil: Acetilcisteína
Fluimucil, antídoto: Acetilcisteína
Fluocid: Fluocinolona
Fluodermo: Fluocinolona
Fluorcortán: Fluocinolona
Fluoro Uracil: Fluorouracilo
Fluothane: Halotano
Flurpax: Flunarizina
Flusemide: Nicardipina
Flusporán: Flutrimazol
Flutenal: Flupamesona
Flutox: Cloperastina
FML: Fluorometolona
Folaxín: Folinato cálcico
Folidán: Folinato cálcico
Fongamil: Omoconazol
Foradil: Formoterol
Forane: Isoflurano
Fordiurán: Bumetanida
Fórmula expec: Guaifenesina
Formulatus: Dextrometorfano
Fortam: Ceftazidima
Fortasec: Loperamida
Fortecortín: Dexametasona
Fortical: Calcio, carbonato
Fosamax: Alendrónico, ácido
Foscavir: Foscarnet
Fosfalúmina: Aluminio, fosfato
Fosfocina: Fosfomicina
Fositens: Fosinoprilo
Fradicilina: Bencilpenicilina-procaína
Fragmín: Dalteparina
Fraxiparina: Nadroparina
Fremet: Cimetidina
Frenal: Cromoglícico (Cromoglicato)

Frinova: Prometazina
Frobén: Flurbiprofeno
Frone: Interferón beta
Frosinor: Paroxetina
Fucidine: Ácido fusídico
Fucithalmic: Ácido fusídico
Fulcín: Griseofulvina
Fulgium: Bencidamina
Funcenal: Flutrimazol
Funganiline: Anfotericina B
Fungarest: Ketoconazol
Fungidermo: Clotrimazol
Fungisdín: Miconazol
Fungo Hubber: Ketoconazol
Fungowas: Ciclopirox
Furacín: Nitrofural
Furantoína: Nitrofurantoína
Furobactina: Nitrofurantoína

G

Galotam: Sulbactam (+ ampicilina)
Galusán: Pipemídico, ácido
Garanil: Captoprilo
Gardenal: Fenobarbital
Gastral: Sucralfato
Gastrimut: Omeprazol
Gastrión: Famotidina
Gastro H2 Lesvi: Cimetidina
Gastrodenol: Dicitratobismutato tripotásico
Gastrodomina: Famotidina
Gastromol: Magaldrato
Gastropén: Famotidina
Gatinar: Lactulosa
Gelcén: Capsaicina
Gelidina: Fluocinolona
Gelocatil: Paracetamol
Gelovit: Androstanolona
Gely Lanzas: Glicerol dermo
Gemfibrozilo: Gemfibrocilo
Gemzar: Gemcitabina
Gencefal: Cefazolina
Genogris: Piracetam
Genotonorm: Somatotropina
Genoxal trofosfamida: Trofosfamida
Genoxal: Ciclofosfamida
Genta Gobens: Gentamicina
Gentalodina: Gentamicina
Gentamedical: Gentamicina
Gentamicina: Gentamicina
Gentamival: Gentamicina
Genticina: Gentamicina
Gentós: Clofedianol
Gentralay: Gentamicina
Geopén: Carbenicilina
Gerbín: Aceclofenac
Geref: Sermorelina
Gericín: Nitrendipina
Gevramycín: Gentamicina
Ginecrín: Leuprorelina
Glaucodine: Diclofenamida
Glaucostat: Aceclidina
Glaudrops: Dipivefrina
Glibenese: Glipizida
Glicerina Bidestil: Glicerol dermo
Globendián: Diltiazem
Globuce: Ciprofloxacina
Glucagón Gen Novo Nordis: Glucagón
Glucantime: Antimoniato de meglumina
Glucobay: Acarbosa
Glucolón: Glibenclamida
Gluconato cálcido Pharma: Gluconato cálcico
Glucophage: Metformina
Glumida: Acarbosa
Glurenor: Gliquidona
Glutaferro: Ferroglicina, sulfato
Gobemicina Retard: Ampicilina-benzatina
Gobemicina: Ampicilina
Gobens trim: Cotrimoxazol
Godabión B6: Piridoxina
Godal: Bisoprolol
Goptén: Trandolaprilo
Goxil: Azitramicina
Granocyte: Lenograstim
Granulokine: Filgrastim
Grasmín: Fenproporex
Gratusminal: Fenobarbital
Gravidex: Dinoprostona
Greosín: Griseofulvina
Grisetín: Flutamida
Guastil: Sulpirida
Guaxán: Nimesulida
Gutalax: Picosulfato sódico
Gyluritmal: Ajmalina
Gyno Pevaryl: Econazol
Gynovín: Etiniliol estradiol (+ gestodeno)
Gynovín: Gestodeno (+ etinilestradiol)

H

Halción: Triazolam
Halfán: Halofantrina
Halitol: Amoxicilina
Halog: Halcinónido
Haloperidol: Haloperidol
HCG Lepori: Gonadotrofina coriónica humana
Helixate: Factor VIII
Helmine: Ondansetrón
Helol: Dicitratobismutato tripotásico
Hemofil M: Factor VIII
Hemovás: Pentoxifilina
Heparina cálcica: Heparina
Heparina sódica: Heparina
Heparina vascular: Heparina
Hertén: Enalaprilo
Herver sal: Ácido acetilsalicílico
Hexanium: Emepronio
Hexinawas: Altretamina
Hexomedín: Hexamidina
Hibimax: Clorhexidina
Hibiscrub: Clorhexidina
Hibitane: Clorhexidina

Hidroaltesona: Hidrocortisona
Hidrocortisona: Hidrocortisona
Hidroferol: Calcifediol
Hidrosaluretil: Hidroclorotiazida
Hierco: Ferritina
Higrotona: Clortalidona
Hiperlex: Fosinoprilo
Hipoartel: Enalaprilo
Hirudoid: Heparinoide
Hismanal: Astemizol
Hispamicina Retard: Ampicilina-benzatina
Histafilín: Teofilina
Histaminos: Astemizol
Histaverín: Codeína
Hivid: Zalcitabina
HMG Lepori: Hormona folículo estimulante y luteinizante
Hodernal: Parafina
Hongoseril: Itraconazol
Hosboral: Amoxicilina
Huberdoxina: Ciprofloxacina
Hubermizol: Astemizol
Huberplex: Clordiazepóxido
Humalog: Insulina lispro
Humaplús: Insulina
Humaplús: Insulina isofánica
Humatín: Paromomicina
Humatrope: Somatotropina
Humex: Dextrometorfano
Humoxal: Oximetazolina
Humulina: Insulina
Humulina lenta: Insulina zinc
Hurricaine: Benzocaína
Hydergina: Dihidroergotoxina
Hydraprés: Hidralazina
Hyperstat: Diazóxido
Hypnomidate: Etomidato

I

Ibenón: Ibuprofeno
Ibuprofeno: Ibuprofeno
Ictán: Clotrimazol
Idalprem: Lorazepam
Idarac: Floctafenina
Idasal: Oximetazolina
Iecatec: Enalaprilo
Ilagene: Naxopreno
Ildor: Nedocromilo
Imferón: Hierro dextrano
Imigrán: Sumatriptán
Iminase: Anistreplasa
Immucyst BCG: *Mycobacterium bovis*
Immunine Stim Plus: Factor IX
Imodium: Loperamida
Imosec: Loperamida
Improltal: Piroxicam
Imukín: Interferón gamma-1 B
Imurel: Azatioprina
Inacid: Indometacina
Inacid Dap: Indometacina
Inalintra: Oximetazolina
Inaspir: Salmeterol
Indo Framán: Indometacina
Indocaf: Indometacina
Indoftol: Indometacina
Indolgina: Indometacina
Indonilo: Indometacina
Indurgán: Omeprazol
Inexbrón: Amoxicilina
Ingastri: Famotidina
Inhibace: Cilazaprilo
Inkamil: Ciprofloxacina
Inmupen: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Inocar: Cilazaprilo
Insulatard NPH: Insulina isofánica
Insup: Enalaprilo
Insuvén: Diosmina
Intal: Cromoglícido (Cromoglicato)
Intrazolina: Cefazolina
Intrón A: Interferón alfa-2 B
Invigán: Famotidina
Invirase: Saquinavir
Iodina: Povidona yodada
Iopimax: Apraclonidina
Ipradol: Hexoprenalina
Isdinium: Hidrocortisona
Isdol: Ibuprofeno
Iso Lácer: Isosorbida, dinitrato
Isodiur: Torasemida
Isoflurano: Isoflurano
Isoglaucón: Clonidina
Isonitril: Isosorbida, mononitrato
Isopaíne: Mepivacaína
Isopto carpina: Pilocarpina
Isopto fenicol: Cloranfenicol
Isopto Flucón: Fluorometolona
Isotrex: Isotretinoína
Isovorín: Folinato cálcico

J

Jabón antiséptico Asens: Hexaclorofeno
Jabón de Brea: Brea vegetal
Jabón de glicerina: Glicerol dermo
Josamina: Josamicina
Josaxín: Josamicina
Juncé: Ácido ascórbico
Justelax: Senósidos

K

Kabikinase: Estreptocinasa
Kaergona: Menadiona
Kalma: Ibuprofeno
Kanacolirio: Kanamicina
Kanbine: Amikacina
Kanescín: Kanamicina
Kantrex: Kanamicina
Kapodín: Minoxidilo
Kaput: Povidona yodada
Karidina: Cefazolina

Karilexina: Cefalexina
Katrum: Capsaicina
Kefamín: Ceftazidima
Keflin: Cefalotina
Kefloridina: Cefalexina
Kefol: Cefazolina
Kelbium: Cefpodoxima-proxetilo
Kelosal: Cisaprida
Kelsopén: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Kemadrén: Prociclidina
Kempi: Espectinomicina
Kenesil: Nimodipina
Ketasma: Ketotifeno
Ketesse: Dexketoprofeno
Ketoconazol: Ketoconazol
Ketoisdín: Ketoconazol
Ketolar: Ketamicina
Ketoprofeno: Ketoprofeno
Ketosolán: Ketoprofeno
Kinciclina: Tetraciclina
Kinet: Cisaprida
Klacid: Claritromicina
Klariderm: Fluocitónido
Klarvitina: Ciproheptadina
Kofrón: Claritromicina
Kogenate: Factor VIII
Konakión: Fitomenadiona
Kredex: Carvedilol
Kresse: Minoxidilo
Kryobulín Inmuno Tim: Factor VIII
Kurgán: Cefazolina
Kybernín P: Antitrombina III
Kytril: Granisetrón

L

Labileno: Lamotrigina
Labopal: Benazeprilo
Lacermucín: Tiloxapol
Lacerol: Diltiazem
Lacimén: Lacidipina
Lacipil: Lacidipina
Lacovín: Minoxidilo
Lactisona: Hidrocortisona
Lactocol expec: Guaifenesina
Lactoferrina: Hierro, succinilcaseína
Lactulosa: Lactulosa
Lagarmicín: Eritromicina
Lamictal: Lamotrigina
Lamisil: Terbinafina
Lamprén: Clofazimina
Lanacane: Benzocaína
Lanacordín: Digoxina
Lanirapid: Metildigoxina
Lantanón: Mianserina
Lantogent: Gentamicina
Largactil: Clorpromazina
Laridal: Astemizol
Lasaín: Metamizol
Lastet: Etopósido
Lavisa: Fluconazol
Laxen Busto: Fenolftaleína
Laxisoft: Ispágula
Lebopride: Sulpirida
Lecibral: Nicardipina
Ledercort: Triamcinolona
Lederfolín: Folinato cálcico
Lederpax: Eritromicina dermo
Ledovit: Ácido ascórbico
Lentarón: Formestano
Lentoquine: Dihidroquinidina
Leonal: Ibuprofeno
Leponex: Clozapina
Lergocil: Azatadina
Lervipán: Pivampicilina
Lescol: Fluvastatina
Leucomax: Molgramostim
Leukerán: Clorambucilo
Levothroid: Levotiroxina
Lexatín: Bromazepán
Lexibiótico: Cefalexina
Lexinfef: Cefalexina
Liberalgium: Diclofenac
Lidaltrín: Quinaprilo
Lidocaína: Lidocaína
Lifatón B12: Cianocobalamina
Lifril: Pirlindol
Limifén: Alfentanilo
Limován: Zopiclona
Lincaína: Lidocaína
Lincil: Nicardipina
Lincocín: Lincomicina
Lineafarm: Nonoxinol
Lioresal: Baclofeno
Liparisón: Fenofibrato
Lipemol: Pravastatina
Liplat: Pravastatina
Lipodrén: Lovastatina
Liquipom Medrisone: Medrisona
Lismol: Colestiramina
Listrán: Nabumetona
Litarek: Gemfibrocilo
Livocab: Levocabastina
Lixacol: Mesalazina
Locetar: Amorolfina
Locortene: Flumetasona
Loderm: Eritromicina dermo
Loftón: Buflomedilo
Logacrón: Merbromina
Loitin: Fluconazol
Lombriareu: Pirantel
Lomir: Isradipina
Lomper: Mebendazol
Longacor Nativelle: Quinidina
Lonitén: Minoxidilo
Lonserén: Pipotiazina
Loperamida: Loperamida
Loperán: Loperamida
Lopid: Gemfibrocilo
Lopresor: Metoprolol
Loramet: Lormetazepam
Lorazepam: Lorazepam
Losec: Omeprazol

Luase: Diclofenac
Lubricante Urol: Tetracaína
Lubrilax. Picosulfato sódico
Lucenfal: Nicardipina
Ludiomil: Maprotilina
Luforán: Gonadorelina
Luminal: Fenobarbital
Luminaletas: Fenobarbital
Lundirán: Naproxeno
Lymetel: Fluvastatina
Lysinotol: Ácido acetilsalicílico

M

Mabosil: Magnesio trisilicato
Macmiror: Nifuratel
Macrodex: Dextrano 70
Macrosil: Roxitromicina
Madopar: Benserazida (+ metildopa)
Madurase: Cleboprida
Mag 2: Magnesio pidolato
Magión: Magaldrato
Magnurol: Terazosina
Majeptil: Tioperazina
Mandokef: Cefamandol
Manerix: Moclobemida
Manidón: Verapamilo
Manitol: Manitol
Mansal: Cimetidina
Marcén: Ketazolam
Martimil: Nortriptilina
Masdil: Diltiazem
Mastical: Calcio carbonato
Maxicilina Iny: Ampicilina-benzatina
Maxidex: Dexametasona
Maxilase: Amilasa
Maxipine: Cefepima
Maycor: Dinitrato de isosorbida
Maycor: Isosorbida, dinitrato
Maygace: Megestrol
Maynar: Aciclovir
Mebendán: Mebendazol
Mebonat: Clodrónico, ácido
Meclomén: Meclofenámico, ácido
Mederreumol: Indometacina
Medesup: Bisacodilo
Mefoxitín: Cefoxitina
Megamilbedoce: Hidroxocobalamina
Megefrén: Megestrol
Megostat altas dosis: Megestrol
Mejoral infantil: Ácido acetilsalicílico
Melabón infantil: Paracetamol
Meleril: Tioridazina
Melfalán: Melfalán
Menaderm Simple: Beclometasona
Menalmina: Clorhexidina
Menpros: Misoprostol
Merbromina: Merbromina
Mercaptopurina: Mercaptopurina
Mercromina: Merbromina
Mercryl Lauryle: Mercurobutol
Mercurín: Merbromina
Mercurobromo: Merbromina
Mercutina: Merbromina
Meronem: Meropenem
Mestinón: Piridostigmina
Meta Framan: Metampicilina
Metagliz: Metoclopramida
Metakés: Metampicilina
Metamizol: Metamizol
Metamucil: Ispágula
Metasedín: Metadona
Methergín: Metilergobasina
Metifarma: Amoxicilina
Metilprednisolona: Metilprednisolona
Metotrexato: Metotrexato
Metoxamina: Metoxamina
Mevacor: Lovastatina
Mexitil: Mexiletina
Miacalcic: Calcitonina
Micetal: Flutrimazol
Miconazol: Miconazol
Micóticum: Ketoconazol
Microdiol: Desogestrel (+ etinil estradiol)
Microgynón: Levonorgestrel (+ etinil estradiol)
Midatén: Piretanida
Migristene: Dimetotiazina
Mijal: Butibufeno
Mikelán: Carteolol
Mini Ovulo Lanzas: Benzalconio
Miniprés: Prazosina
Minitrán: Nitroglicerina
Minodiab: Glipizida
Minotón: Magaldrato
Minoxidil: Minoxidilo
Minulet: Gestodeno (+ etinilestradiol)
Minurín: Desmopresina
Miocrín: Aurotiomalato sódico
Mioflex: Suxametonio
Miol: Omeprazol
Miosén: Dipiridamol
Miowas G: Galamina
Miraclar: Nafazolina
Mirazul: Fenilefrina
Mircol: Mequitazina
Mivacrón: Mivacurio
Mixtard: Insulina
Mixtard: Insulina isofánica
Modecate: Flufenazina
Moderator: Celiprolol
Modus: Nimodipina
Moldina: Bifonazol
Molsidaín: Molsidomina
Momentol: Cotrimoxazol
Momicine: Midecamicina
Monocid: Cefonicida
Monoclate P: Factor VIII
Monofoscín: Fosfocina
Mononine: Factor IX
Monopress: Nitrendipina
Monorest: Estradiol
Monostop: Bifonazol
Monotard: Insulina-cinc

Monurol: Fosfocina
Mopral: Omeprazol
Morfina: Morfina
Morgenxil: Amoxicilina
Mosegor: Pizotifeno
Motens: Lacidipina
Motiván: Paroxetina
Motosol: Ambrosol
Movalis: Meloxicam
MST Continus: Morfina
Mucibrón: Ambroxol
Muciplasma: Metilcelulosa
Muclox: Famotidina
Mucofluid: Mesna
Mucosán: Ambroxol
Mucovital: Carbocisteína
Mulsal A: Retinol
Murode: Diflorasona
Myambutol: Etambutol
Mycospor: Bifonazol
Mycostatín: Nistatina
MyoHermes: Betanecol
Myolastán: Tetrazepam
Myoxam: Midecamicina
Mysoline: Primidona
Mytomicín C: Mitomicina

N

Nacha: Nonoxinol
Nacor: Enalaprilo
Nalén: Ibuproxam
Nalión: Norfloxacina
Naloxona: Naloxona
Nansius: Clorazepato dipotásico
Naprilene: Enalaprilo
Naprokés: Naproxeno
Naprosyn: Naproxeno
Naproval: Naproxeno
Naproxeno: Naproxeno
Naramig: Naratriptán
Narfén: Ibuprofeno
Narol: Buspirona
Nasovalda: Oximetazolina
Natulán: Procarbazina
Navelbine: Vinorelbina
Navicalm: Meclicina
Navobán: Tropisetrón
Naxpa: Ambroxol
Nealorín: Carboplatino
Neatenol: Atenolol
Neblik: Formoterol
Nebulasma: Cromoglícico (Cromoglicato)
Nebulicina: Oximetazolina
Necopén: Cefixina
Nemactil: Periciazina
Nemestrán: Gestrinona
Neo artrol: Flurbiprofeno
Neo Atromid: Clofibrato
Neo Decabutín: Indometacina
Neo elixifilín: Teofilina
Neo Fertinorm: Urofolitropina
Neo Iloticina: Eritromicina
Neo Lacrim: Fenilefrina
Neo Lyndiol: Etinilestradiol (+ linestrenol)
Neo Melubrina: Metamizol
Neo rinactive Olfex: Budesónido
Neo Tomizol: Carbimazol
Neobrufén: Ibuprofeno
Neofazol: Cefazolina
Neogynona: Levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Neomicina: Neomicina
Neoplatín: Cisplatino
Neosidantoína: Fenitoína
Neostigmina: Neostigmina
Neotensín: Enalaprilo
Neotigasón: Acitretina
Nerdipina: Nicardipina
Nergadán: Lovastatina
Netrocín: Netilmicina
Neupogén: Filgrastim
Neurodynamicum: Citicolina
Neurontín: Gabapentina
Nicardipino: Nicardipina
Nicodisc: Nicotina
Nicomax: Nicotina
Nicorette: Nicotina
Nicotinell: Nicotina
Nicotrans: Nicotina
Nicotrol: Nicotina
Nifedipino: Nifedipina
Niflactol: Ácido niflúmico
Nimbex: Cisatracurio
Nimotop: Nimodipina
Nipent: Pentostatina
Niprina: Nitrendipina
Nitradisc: Nitroglicerina
Nitrazepán: Nitrazepam
Nitrendipino: Nitrendipino
Nitrito de Amilo: Amilo, nitrito
Nitro Duur: Nitroglicerina
Nitroderm: Nitroglicerina
Nitropacín: Nitroglicerina
Nitroplast: Nitroglicerina
Nitroprussiat: Nitroprusiato sódico
Nitrotard: Nitroglicerina
Nitrourean: Carmustina
Nivador: Cefuroxima-axetilo
Nixyin Hermes: Isonixina
Noalgín: Ibuprofeno
Noblitén: Nonoxinol
Noctamid: Lormetazepam
Nofedol: Paracetamol
Noiafrén: Clobazam
Nolotil: Metamizol
Nolvadex: Tamoxifeno
Nootropil: Piracetam
Norcurón: Vecuronio
Norditropín: Somatotropina
Norfloxacina: Norfloxacina
Norglicem 5: Glibenclamida
Noriclán: Diritromicina
Normicina: Midecamicina

Normofenicol: Cloranfenicol
Normonsona: Prednisolona
Noroxín: Norfloxacina
Norpramín: Omeprazol
Norprolac: Quinagolida
Nortrón: Diritromicina
Norvás: Amlodipina
Norvir: Ritonavir
Novagcilina: Amoxicilina
Novahaler: Beclometasona
Novamina: Benzalconio
Novantrone: Mitoxantrona
Novelcilina: Doxiciclina
Novelian: Sumatriptán
Novo dermaquinona: Mequinol
Novo Melandina: Psoraleno
Novosevén Kui: Eptacog alfa
Novoter: Fluocitónido
Nuclosina: Omeprazol
Nulcerín: Famotidina
Numatol: Citicolina
Nuril: Pipemídico, ácido
Nurofén: Ibuprofeno
Nuvacthén depot: Tetracosáctido
Nuvapén: Ampicilina
Nyolol: Timolol

O

Oasil: Meprobamato
Obetine: Almagato
Oblioser: Morfina
Ocuflur: Flurbiprofeno
Odenil: Amorolfina
Odol med dentall: Clorhexidina
Odrik: Trandolaprilo
Oestraclín: Estradiol
Oflovil: Ofloxacina
Oft Cusí hidrocortisona: Hidrocortisona
Oft Cusi Atropina: Atropina
Oft Cusí dexametasona: Dexametasona
Oft Cusi Eritromicina: Eritromicina oftal
Oftacilox: Ciprofloxacina
Oftinal: Oximetazolina
Okal infantil: Ácido acetilsalicílico
Oldán: Acemetacina
Olicard: Isosorbida, mononitrato
Omaprén: Omeprazol
Omifín: Clomifeno
Omnalio: Clordiazepóxido
Ompranyt: Omeprazol
Onco Tiotepa: Tiotepa
Oncosal: Flutamida
Onsukil: Procaterol
Opirén: Lansoprazol
Oponaf: Lactitiol
Optalgín: Metamizol
Optimín: Loratadina
Optovite B12: Cianocobalamina
Oraldine: Hexetidina
Oralsone: Hidrocortisona
Oralspray: Hexetidina
Orap: Pimozida
Oratrol: Diclofenamida
Orbenín: Cloxacilina
Orelox: Cefpodoxima-Proxetilo
Orfidal: Lorazepam
Orfidora: Indoramina
Orgametril: Linestrenol
Orgocall: Ácido salicílico
Oribiox: Ácido oxolínico
Orimetén: Aminoglutetimida
Orraván: Fenolftaleína
Orravina: Ácido acetilsalicílico
Orto dermo P: Povidona yodada
Orudis: Ketoprofeno
Orulop: Loperamida
Oseototal: Calcitonina
Osmofundina: Manitol
Ossopán: Hidroxiapatita
Osteobión: Calcitonina
Osteopor: Hidroxiapatita
Osteum: Etidrónico, ácido
Ostram: Calcio fosfato
Otreón: Cefpodoxima-proxetilo
Otrinol: Seudoefedrina
Otrivín: Xilometazolina
Ovestinón: Estriol
Ovloplex 30: Levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Ovoplex: Levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Oxatokey: Oxatomida
Oxeprax: Tamoxifeno
Oxiderma: Benzoílo
Oxidermiol: Fluocinolona
Oxitover: Mebendazol
Oxleti: Oxatomida
Oxodal: Betaxolol
Oxonex: Ácido oxolínico
Oxsoralén: Metoxaleno

P

Pallidán: Metacualona
Pamoxán: Pirvinio
Panadol: Paracetamol
Pancardiol: Isosorbida, mononitrato
Panfungol: Ketoconazol
Pangamox: Ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Panoxyl: Benzoílo
Pantecta: Pantoprazol
Pantodrín: Eritromicina dermo
Pantok: Simvastatina
Pantomicina: Eritromicina
Para Calton: Nonoxinol
Paracetamol: Paracetamol
Paracodina: Dihidrocodeína
Paralergín: Astemizol
Paraplatín: Carboplatino
Parizac: Omeprazol
Parkelase: Desoxirribonucleasa
Parlodel: Bromocriptina
Parnate: Tranilcipromina

Parocín: Meloxicam
Pavulón: Pancuronio
Paxtibi: Nortriptilina
Paycip: Ciprofloxacina
Pectox: Carbocisteína
Pedipirín: Paracetamol
Peflacine: Pefloxacina
Peitel: Prednicarbato
Pekamín: Bencilpenicilina
Pelsón: Nitrazepam
Penglobe: Bacampicilina
Penibiot: Bencilpenicilina
Penibiot lidocaína: Bencilpenicilina
Penicilina G Llorente: Bencilpenicilina
Penilevel: Bencilpenicilina
Penilevel oral: Fenoximetilpenicilina
Peniroger: Bencilpenicilina
Pentacarinat: Pentamidina
Pentazocina: Pentamidina
Pentothal: Tiopental sódico
Pépticum: Omeprazol
Perbilén: Piretanida
Percorina: Isosorbida, mononitrato
Perduretas codeína: Codeína
Perebrón: Oxolamina
Perfudal: Felodipina
Pergastric: Dimeticona
Pergonal 500: Hormona folículo estimulante y luteinizante
Periactín: Ciproheptadina
Peroxacné: Benzoílo
Peroxibén: Benzoílo
Persamar: Algeldrato
Persantín: Dipiridamol
Pertensal: Nifedipina
Pertil: Isosorbida, mononitrato
Pervasum: Cinarizina
Pharkén: Pergolida
Physex Leo: Gonadotrofina coriónica humana
Pilder: Gemfibrocilo
Pilovital: Minoxidilo
Pinta Cromer: Merbromina
Pintacrom: Merbromina
Piperzam: Piperacilina
Pipril: Piperacilina
Piprol: Ciclofloxacina
Piracetam: Piracetam
Piralone: Lorazepam
Pirarubicina: Pirarubicina
Pirazinamida: Pirazinamida
Pirinasol: Paracetamol
Piroxicam: Piroxicam
Pivamiser: Pivampicilina
Placinoral: Lorazepam
Placis: Cisplatino
Plantabén: Ispágula
Plasimine: Mupirocina
Platinwas: Carboplatino
Platistil: Cisplatino
Plendil: Felodipina
Plenolyt: Ciprofloxacina
Plenur: Litio, carbonato
Plurimén: Selegilina
Pocyl: Ibuprofeno
Podertonic: Ferrocolinato
Polaramine: Dexclorfeniramina
Polibutín: Trimebutina
Polividona yodada: Povidona yodada
Pomada OC Aureomicina: Clortetraciclina
Ponderal: Fenfluramina
Posedrine: Beclamida
Potendal: Ceftazidima
Pralifán: Mitoxantrona
Prareduct: Pravastatina
Praxilene: Naftidrofurilo
Pre Par: Ritodrina
Precopén: Amoxicilina
Prednisona: Prednisona
Prefín: Buprenorfina
Pregyl: Gonadotrofina coriónica humana
Premarín: Estrógenos conjugados
Prepidil: Dinoprostona
Prepulsid: Cisaprida
Preslow: Felodipina
Pressitán: Enalaprilo
Priltam: Capsaicina
Primafén: Cefotaxima
Primobolán depot: Metenolona
Primolut Nor: Noretisterona
Primosistón: Etinilestradiol (+ noretisterona)
Primperán: Metoclopramida
Prinivil: Lisinoprilo
Prisdal: Citalopram
Privina: Nafazolina
Pro actidil: Triprolidina
Pro Efferalgán: Propacetamol
Procaína: Procaína
Procrín: Leuprorelina
Proctosteroid: Triamcinolona
Prodamox: Proglumetacina
Profasi HP: Gonadotrofina coriónica humana
Profer: Ferritina
Progeffik: Progesterona
Progevera: Medroxiprogesterona
Progevera 250: Medroxiprogesterona
Prograf: Tacrólimo
Progylutón: Norgestrel (+ estradiol)
Progynón depot: Estradiol
Progynova: Estradiol
Prolastina: Alfa-1-antitripsina
Prolert: Cafeína
Proleukín: Interleucina 2
Prolutón dept: Hidroxiprogesterona
Promaxol: Procaterol
Prominal: Metilfenobarbital
Propangol: Doxazosina
Proscar: Finasterida
Prostacur: Flutamida
Prostaglandina E2: Dinoprostona
Prostigmine: Neostigmina
Protagina: Fosfosal
Protamina: Protamina
Protaxil: Proglumetacina
Protector: Difenoxilato (+ atropina)
Prothiaden: Dosulepina

Provirón: Mesterolona
Proxén: Naproxeno
Prozac: Fluoxetina
Prysma: Omeprazol
Psicocén: Sulpirida
Psoriasdín: Brea de hulla
Pulmeno: Teofilina
Pulmicort: Budesónido
Pulmictán: Budesónido
Pulmozyme: Dornasa alfa
Pulverizador nasal colla: Fenilefrina
Puntual: Senósidos
Puntualex: Senósidos
Purgante: Fenolftaleína
Pursenid: Senósidos
Pyreazid: Isoniazida
Pyreses: Glucaldrato

Q

Quantor: Ranitidina
Quenobilán: Ácido quenodesoxicólico
Quenucol: Ácido quenodesoxicólico
Questrán APM: Colestiramina
Quiedorm: Quazepam
Quimpe Antibiótico: Tetraciclina
Quimpe Vitamín D3: Colecalciferol
Quinicardina: Quinidina
Quintasa: Mesalazina
Quipro: Ciprofloxacina
Quiralam: Dexketoprofeno
Quoderm: Meclociclina

R

Ran H2: Ranitidina
Ranidín: Ranitidina
Ranilonga: Ranitidina
Ranix: Ranitidina
Ranuber: Ranitidina
Rapidal: Terfenadina
Rasal: Olsalazina
Rastinón: Tolbutamida
Rationasal: Xilometazolina
Raudopén: Amoxicilina
Reca: Enalaprilo
Recombinate: Factor VIII
Rectovalone: Tixocortol
Redoxón: Ácido ascórbico
Reducterol: Bezafibrato
Reduprés: Verapamilo
Regaine: Minoxidilo
Relif: Nabumetona
Reloxyl: Amoxicilina
Remisán: Amoxicilina
Remontal: Nimodipina
Remuliquen simple: Parafina
Reneurón: Fluoxetina
Renitec: Enalaprilo
Reopro: Abciximab
Reptilase: Hemocoagulasa
Resan: Cefazolina
Resincolestiramina: Colestiramina
Resochín: Cloroquina
Respibien: Oximetazolina
Respir: Oximetazolina
Retarpén: Ampicilina-benzatina
Retens: Doxiciclina
Reticulogén fortificado: Cianocobalamina
Retimax: Pentoxifilina
Retirides: Tretinoína
Retolén: Astemizol
Retrovir: Zidovudina
Reumoquín: Ketoprofeno
Reusín: Indometacina
Reutenox: Tenoxicam
Rexer: Mirtazapina
Rexgenta: Gentamicina
Rheomacrodex: Dextrano 40
Rheumo Roger: Indometacina
Rhinocort aqua: Budesónido
Rhinospray: Tramazolina
Rhonal: Ácido acetilsalicílico
Ribusol: Budesónido
Ridaura: Auranofina
Rifagén: Rifampicina
Rifaldín: Rifampicina
Rifamicina colirio: Rifamicina
Rifedot: Astemizol
Rifocina: Rifamicina
Rigorán: Ciprofloxacina
Rimactán: Rifampicina
Rimafungol: Ciclopirox
Rimbol: Astemizol
Rimifón: Isoniazida
Rinactive: Budesónido
Rinocorín: Oximetazolina
Rinocusí vitamínico: Retinol
Rinodif: Oximetazolina
Rinofrenal: Cromoglícico (cromoglicato)
Riotapén: Amoxicilina
Riscalón: Fentiazac
Risperdal: Risperidona
Ristalén: Enalaprilo
Ritebán: Minoxidilo
Rivotril: Clonazepam
Roacután Andreu: Isotretinoína
Robaxín: Metocarbamol
Robitussín: Guaifenesina
Robitussín DM antitusivo: Dextrometorfano
Rocaltrol: Calcitriol
Rocefalín: Ceftriaxona
Roferón: Interferón alfa-2 A
Rohipnol: Flunitrazepam
Romadín: Astemizol
Romilar: Dextrometorfano
Rosalgín: Bencidamina
Rotesán: Roxitromicina
Rotramín: Roxitromicina
Rovamycine: Espiramicina
Roxiwás: Roxatidina
Royén: Calcio, acetato
Rozex: Metronidazol

Rubacina: Famotidina
Rubifén: Metilfenidato
Rubiulcer: Ranitidina
Rulide: Roxitromicina
Rytmonorm: Propafenona

S

Sabrilex: Vigabatrina
Saizén: Somatotropina
Salazopyrina: Sulfasalazina
Salbutamol: Salbutamol
Salongo: Oxiconazol
Salvacam: Piroxicam
Salvapén: Amoxicilina
Salvatrim: Cotrimoxazol
S-Amet: Ademetionina
Sanamidol: Omeprazol
Sandimmún: Ciclosporina
Sandomigrán: Pizotifeno
Sandostatín: Octeótrido
Saneín: Aceclofenac
Sanodín: Carbenoxolona
Sanoyodo: Povidona yodada
Sarilén: Roxatidina
Saspryl: Ácido acetilsalicílico
Sasulén: Piroxicam
Saurán: Citicolina
Sayomol: Prometazina
Scalpicín capilar: Hidrocortisona
Scandinibsa: Mepivacaína
Secabiol: Carnitina
Secalip: Fenofibrato
Secrepina: Omeprazol
Sectral: Acebutolol
Secubar: Lisinoprilo
Sedizepán: Lorazepán
Sedo rápide: Metadona
Sedobrina: Lormetazepam
Sedotime: Ketazolam
Seguril: Furosemida
Sekisán: Cloperastina
Selán: Cefuroxima-axetilo
Selokén: Metoprolol
Senro: Norfloxacina
Sepcén: Ciprofloxacina
Septacef: Cefradina
Septocipro: Ciprofloxacina
Septrim: Cotrimoxazol
Serc: Betahistina
Serenade: Nitrazepam
Serevent: Salmeterol
Serfabiotic: Metampicilina
Serfoxide: Piridoxina
Sermión: Nicergolina
Seropram: Citalopram
Seroxat: Paroxetina
Sevredol: Morfina
Shchericur: Hidrocortisona
Siatén: Zopiclona
Sibelium: Flunarizina
Sical: Calcitonina
Sicorelax: Diazepam
Sicortén: Halometasona
Siepex: Dextrometorfano
Silimag: Magnesio, trisilicato
Silubín retard: Buformina
Simol: Paracetamol
Simprox: Astemizol
Sinemet: Carbidopa (+ metildopa)
Sinergina: Fenitoína
Sinogán: Levomepromazina
Sinoxis: Buflomedilo
Sinquán: Doxepina
Sintonal: Brotizolam
Sintrom: Acenocumarol
Sirdalud: Tizanidina
Sisomina: Sisomicina
Skenan: Morfina
Skilax: Picosulfato sódico
Skinorén: Ácido azelaico
Sodiopén: Bencilpenicilina
Solacap: Fluconazol
Solgol: Nadolol
Solinitrina. Nitroglicerina
Solmucol: Acetilcisteína
Soltrim. Cotrimoxazol
Solu Dacortín H: Prednisolona
Solu Moderín: Metilprednisolona
Solucionic: Povidona yodada
Solufena: Ibuprofeno
Solufilina: Etamifilina
Solufos: Fosfocina
Solupén: Doxiciclina
Solusprín: Ácido acetilsalicílico
Somalgit: Carisoprodol
Somatostatina: Somatostatina
Somatulina: Lanreótido
Somazina: Citicolina
Somiatón: Somatostatina
Somnovit: Loprazolam
Somonal: Somatostatina
Sosegón: Pentazocina
Sotapor: Sotalol
Sovarel: Almitrina
Spasmoctyl: Otilonio
Spasmosarto: Trospio
Spiropent: Clenbuterol
Sporanox: Itraconazol
Staticum: Glipentida
Sterilón: Clorhexidina
Stesolid: Diazepam
Stilnox: Zolpidem
Stop espinilla Normaderm: Benzoílo
Streptase: Estreptocinasa
Stugerón: Cinarizina
Suamoxil: Amoxicilina
Suavuret: Desogestrel (+ etinilestradiol)
Sub Tensín: Nitrendipina
Sufil: Mebendazol
Sufortanón: Penicilamina
Sugirán: Alprostadilo
Sulfadiazina: Sulfadiazina

Sulfona: Dapsona
Sulindal: Sulindac
Sulmetín iny: Magnesio, sulfato
Sulmetín papaverina: Papaverina
Sulquipén: Cefalexina
Sumial: Propranolol
Suniderma: Hidrocortisona
Superpeni: Amoxicilina
Supo Glicerina: Glicerol
Supo Gliz: Glicerol
Supo Quimpe: Glicerol
Supralef: Hidrocortisona
Suprane: Desflurano
Suprecur: Buserelina
Suprefact: Buserelina
Sure Lax: Fenolftaleína
Surem: Butalamina
Surgamic: Ácido tiaprofénico
Surmontil: Trimipramina
Surnox: Ofloxacina
Survanta: Surfactante pulmonar bovino
Survector: Amineptina
Sutril: Torasemida
Svedocaín: Bupivacaína
Synalar: Fluocinolona
Synapause: Estriol
Synarel: Nafarelina
Syntocinón: Oxitocina
Syscor: Nisoldipina

T

Tace: Clorotrianiseno
Taborcil: Gemfibrocilo
Tagamet: Cimetidina
Taguinol: Loperamida
Tairal: Famotidina
Taloxa: Felbamato
Tam: Ciprofloxacina
Tamerán: Famotidina
Tamín: Famotidina
Tamoxifeno: Tamoxifeno
Tanidina: Ranitidina
Tantum: Bencidamina
Tanzal: Oxatomida
Targocid: Teicoplanina
Tarivid: Ofloxacina
Tasep: Cefazolina
Taucor: Lovastatina
Tavegil: Clemastina
Taxol: Paclitaxel
Taxotere: Docetaxel
Tazocel: Tazobactam (+ piperacilina)
Tears humectante: Dextrano 70
Tecfazolina: Cefazolina
Tedipulmo: Terbutalina
Tefavinca: Vincamina
Tegisec: Fenproporex
Tegretol: Carbamazepina
Telesol: 5-Hidroxitriptófano
Temperal: Paracetamol
Tencef: Cefminox
Tenormín: Atenolol
Tenso stop: Fosinoprilo
Tensogradal: Nitrendipina
Tensoprel: Captoprilo
Tenuatina: Dihidroergotamina
Teodelín: Teofilina
Teofilina: Teofilina
Teolixir: Teofilina
Tepavil: Sulpirida
Terbasmín: Terbutalina
Terfenadina: Terfenadina
Termalgín: Paracetamol
Ternadín: Terfenadina
Terposén: Ranitidina
Terramicina: Oxitetraciclina
Tertensif: Indapamida
Testex: Testosterona
Tetra Hubber: Tetraciclina
Tetraciclina: Tetraciclina
Tetrasén: Doxiciclina
Thalamonal: Droperidol + fentanilo
Theo Dur: Teofilina
Theo Trigón Max: Teofilina
Theolair: Teofilina
Theoplus: Teofilina
Thyrax: Levotiroxina
Tiadipona: Bentazepam
Tiaprizal: Tiaprida
Tiblex: Sucralfato
Ticarpén: Ticarcilina
Ticlodone: Ticlopidina
Tienam: Imipenem (+ cilastatina)
Tiklid: Ticlopidina
Tilad: Nedocromilo
Tilavist: Nedocromilo
Tilcotil: Tenoxicam
Tilitrate: Tilidina
Tilker: Diltiazem
Timoftol: Timolol
Tinaderm: Tolnaftato
Tinerol: Ornidazol
Tiobarbital: Tiopental sódico
Tioguanina: Tioguanina
Tiovalone: Tixocortol
Tipodex: Famotidina
Tirodril: Tiamazol
Tirolaxo: Docusato sódico
Tiroxina: Levotiroxina
Tissucol immuno: Fibrina
Tition: Glutatión
Titrane: Isosorbida, mononitrato
Tobra Gobens: Tobramicina
Tobradistín: Tobramicina
Tobramicina: Tobramicina
Tobrex: Tobramicina
Todalgín: Ibuprofeno
Tofranil: Imipramina
Tolodina: Amoxicilina
Tonum: Ketorolac
Toose oral: Cotrimoxazol
Topasel: Algestona (+ estradiol)

Topionic Scrub: Povidona yodada
Toradol: Ketorolac
Toraseptol: Azitramicina
Torecán: Tietilperazina
Toriol: Ranitidina
Torlasporín: Cefalexina
Tosfriol: Dextrometorfano
Tosidrín: Dihidrocodeína
Toxina botulínica: Toxina botulínica
Tracrium: Atracurio
Tralgiol: Tramadol
Trandate: Labetalol
Trangorex: Amiodarona
Trankizamín: Alprazolam
Transferal: Tocofibrato
Tranxilium: Clorazepato dipotásico
Trasicor: Oxprenolol
Trasylol: Aprotinina
Trautil: Cisaprida
Travel well: Dimenhidrinato
Trendinol: Nitrendipina
Tri Minulet: Gestodeno (+ etinilestradiol)
Triagynón: Levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Trialmín: Gemfibrocilo
Triasox: Tiabendazol
Triciclor: Levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Tricolam: Tinidazol
Tricowas B: Metronidazol
Trigón depot: Triamcinolona
Trigyynovín: Gestodeno (+ etinilestradiol)
Trilombrín: Pirantel
Triludán: Terfenadina
Triparsean: Piketoprofeno
Triyodotironina: Liotironina
Tromalyt: Ácido acetilsalicílico
Tronocaltín: Calcitonina
Tronosal: Ifosfamida
Trophires: Folcodina
Trosid: Tioconazol
Tulip: Flurbiprofeno
Tuscalmén: Noscapina
Tusitinas: Dextrometorfano
Tusorama: Dextrometorfano
Tylenol: Paracetamol
Typtizol: Amitriptilina

U

Ucecal: Calcitonina
Ulceral: Omeprazol
Ulcesep: Omeprazol
Ulcetrax: Famotidina
Ulcometión: Omeprazol
Ulcosad: Nizatidina
Ulcotenal: Pantoprazol
Ulcufato: Sucralfato
Ulgarine: Famotidina
Ultiva: Remifentanilo
Ultra Adsorb: Carbón adsorbente
Ultrabión Iny: Ampicilina-benzatina
Ultralán M: Fluocortolona
Ultralenta: Insulina-cinc
Ultrapenil: Ampicilina-benzatina
Ultratard: Insulina-cinc
Umbradol: Salsalato
Ungüento Morrith: Ácido salicílico
Uni Masdil: Diltiazem
Unicilina: Bencilpenicilina
Unidie: Cefonicida
Uniket: Isosorbida, mononitrato
Unilong: Teofilina
Unisom: Doxilamina
Unsyn: Sulbactam (+ ampicilina)
Upsa C: Ácido ascórbico
Upsalgina: Ácido acetilsalicílico
Uraplex: Trospio
Urbal: Sucralfato
Urbasón: Metilprednisolona
Urdrim: Astemizol
Urfamycin: Tianfenicol
Urinorm: Benzbromarona
Urisán: Pipemídico, ácido
Urobactam: Aztreonam
Urocaudal: Triamtereno
Uroctal: Norfloxacina
Urokinase: Urocinasa
Uromitexán: Mesna
Uronid: Flavoxato
Uropipedil: Pipemídico, ácido
Uroquidán: Urocinasa
Urprosán: Finasterida
Ursobilane: Ácido ursodesoxicólico
Ursochol: Ácido ursodesoxicólico
Ursolite: Ácido ursodesoxicólico
Urunofrex: Acetohidroxámico, ácido
Utabón: Oximetazolina
Utefos: Tegafur
Uticox: Meloxicam
Utrogestán: Progesterona

V

Vadicate: Vincamina
Vagostal: Famotidina
Valdatos: Dextrometorfano
Valium: Diazepam
Valtrex: Valaciclovir
Vandral: Venlafaxina
Vapín: Octatropina
Variargil: Alimemazina
Varsón: Nicergolina
Vasculat: Bametán
Vaslán: Isradipina
Vasopresina: Lipresina
Vastensium: Nitrendipina
Vatrasín: Nicardipina
Vectarion: Almitrina
Velbacil: Bacampicilina
Velmonit: Ciprofloxacina
Velocef: Cefradina
Velodán: Loratadina
Venocaína: Procaína

Vent retard: Teofilina
Ventadur: Salbutamol
Ventolase: Clenbuterol
Ventolín: Salbutamol
Vepesid: Etopósido
Veratensín: Verapamilo
Vermi Quimpe: Piperazina
Vernies: Nitroglicerina
Verrupatch: Ácido salicílico
Verstadol: Butorfanol
Vetedol: Benorilato
Viatine: Loratadina
Vibracina: Doxiciclina
Vibrasán: Doxiciclina
Vicnas: Norfloxacina
Videx: Didanosina
Vinblastina: Vinblastina
Vincacén: Vincamina
Vincaminol: Vincamina
Vincosona: Diflorasona
Vincrisul: Vincristina
Vinzam: Azitramicina
Viraferón: Interferón alfa-2 B
Virazid: Ribavirina
Virexén: Idoxuridina
Virherpes: Aciclovir
Virlix: Cetirizina
Virmen: Aciclovir
Virodimín: Trifluridina
Viroval: Valaciclovir
Viru serol: Tromantadina
Viscoteína: Carbocisteína
Vistafrín: Fenilefrina
Vitaber PP+E: Nicotinato de tocoferol
Vitamina C Roche: Ácido ascórbico
Vitamina D3: Colecalciferol
Vitaxicam: Piroxicam
Viternum: Ciproheptadina
Vitrosups: Glicerol
Vivarint: Viloxazina
Voltarén: Diclofenac
Voltric: Cetirizina
Vorigeno: Escopolamina
Vumón: Tenipósido

W

Warfarina: Aldocumar
Wartec: Podofilotoxina
Welferón: Interferón alfa-N1
Wincorán: Amrinona
Winstrol: Estanozolol

X

X Prep: Senósidos
Xilonor: Lidocaína
Xylocaína: Lidocaína

Y

Yadalán: Nonoxinol
Yatrox: Ondansetrón
Yectofer: Hierro, sorbitex
Yurelax: Ciclobenzaprina

Z

Zalaín: Sertaconazol
Zamene: Deflazacort
Zantac: Ranitidina
Zarontín: Etosuximida
Zastén: Ketotifeno
Zatinol: Paracetamol
Zavedos: Idarubicina
Zeliderm: Ácido azelaico
Zenaván: Etofenamato
Zentavión: Azitramicina
Zerit: Estavudina
Zestril: Lisinoprilo
Zgoptén: Trandolaprilo
Zidovudina: Zidovudina
Ziloryc: Alopurinol
Zimadoce: Cobamamida
Zimor: Omeprazol
Zinnat: Cefuroxima-axetilo
Zitromax: Azitramicina
Zocor: Simvastatina
Zofrán: Ondansetrón
Zoladex: Goserelina
Zolbén: Paracetamol
Zolival: Cefazolina
Zolmig: Zomitriptán
Zomactón: Somatotropina
Zovirax: Aciclovir
Zyprexa: Olanzapina
Zyrtec: Cetirizina

Índice alfabético de materias

A

Abciximab, 790, 793
Abercanil, 460
Absorción de fármacos, 47
  anciano, 123
  cinética, 54-56
  embarazo, 111
  infancia, 120
  modificaciones
    factores fisiológicos, 56
    factores patológicos, 56, 131, 140, 148, 150
    por alimentos, 56
    por interacciones, 56
  piel, 1251, 1256
  procesos, 52-54
  vías, 53
Abuso de drogas, 565-566
Acamprosato, 578
Acarbosa, 940
Acciones de los fármacos
  interacción fármaco-receptor, 7-16
  mecanismos moleculares, 17-45
Acebutolol, 267, 270
  angina, 691-692
  lactancia, 118
Aceclidina, 220, 227
Aceclofenaco, 375, 377
Acedapsona, 1170
Aceite de parafina, 754, 1253
Acetometazina, 375
Acenocumarol, 799-803
  aplicaciones, 809-813
  lactancia, 118
Acesulfano, 942
Acetazolamida, 819
  diuresis, 827
  epilepsia, 507
  mal de montaña, 729
Acetaminofén. *v.* Paracetamol
Acetilcolina, 205, 220. *v.* Colinérgicos, sistemas
  acciones farmacológicas, 206-207, 220-222
  inactivación, 215
  liberación, 213-215, 277-278
  síntesis, 213
Acetilcolinesterasas, 216. *v.* Colinesterasas
Acetil-l-carnitina, 599
N-acetilcisteína, 724-725
  intoxicación paracetamol, 371
L-α-acetilmetadol, 438, 446
  dependencia opiáceos, 574
N-acetilpenicilamina, 1015
Acetilsalicilato de lisina, 364, 369
Acetofenona, 876. *v.* Gestágenos
Acetohexamida, 935-938
Acexamato de cinc, 773
  úlceras AINE, 362
Aciclovir, 1188-1190
  dermatología, 1268
  elección, 1081, 1190
  embarazo, 1069
  insuficiencia renal, 137, 1070, 1189
Ácido acetilsalicílico, 364
  absorción y alimentos, 56
  acciones, 365
  antiplaquetario, 791
  aplicaciones, 369-370
  COX, 357
  embarazo, 114, 115
  estructura, 364
  farmacocinética, 365-367
  fracción de extracción, 69
  hemodiálisis, 137
  interacciones, 169, 368
  lactancia, 117
  migraña, 324
  toxicidad, 367-368
  unión a proteínas, 58
Ácido algínico, 770
Ácido ε-aminocaproico, 808-809
Ácido 7-aminocefalosporánico, 1085
Ácido 6-aminopenicilánico, 1085
Ácido 5-aminosalicílico, 779-783
Ácido antranílico, derivados, 356, 379
Ácido ascórbico, 997-999
  lactancia, 119
Ácido azelaico, 1259, 1261
Ácido benzoico, 1260
Ácido clavulánico, 1086, 1088
Ácido 2,3-dimercaptosuccínico, 1012
Ácido etacrínico, 819-822
  anciano, 125
Ácido flufenámico, 379
Ácido fólico, 983-988
  embarazo, 111, 114, 115
  folatos, 984
  lactancia, 119
  tubo neural, 987
Ácido folínico, 988
Ácido fusárico, 274
Ácido fusídico, 1143
Ácido gástrico, 757-759
Ácido glucólico, 1260
Ácido iboténico, 587
Ácido meclofenámico, 379
Ácido mefenámico, 379
  lactancia, 119
Ácido nalidíxico, 1145-1151
  embarazo, 1068
  función renal, 1071
  lactancia, 117
Ácido nicotínico, 1001-1002
  hipocolesterolemiante, 953
  vasodilatación, 698, 699
Ácido niflúmico, 380
Ácido oxolínico, 1145, 1146
Ácido pantoténico, 1003-1004
Ácido paraaminometilbenzoico, 808
Ácido paraaminosalicílico, 1159, 1166
Ácido pipemídico, 1145, 1146
Ácido piromídico, 1146, 1150
Ácido propiónico, derivados, 373-375
  gota, 965
Ácido quenodesoxicólico, 788-789
Ácido retinoico, 991, 993-995
Ácido salicílico, 1260
  derivados, 364
  fracción de extracción, 69
Ácido tiaprofénico, 373, 375
Ácido tricloroacético, 1266
Ácido undecilénico, 1185
Ácido úrico, 963-964
  AINE, 361
  antiinflamatorios, 964-965
  inhibidores de síntesis, 965-966
  uricosúricos, 966-967
Ácido ursodesoxicólico, 778-779
Ácido valproico. *v.* Valproato
  embarazo, 112

Ácido valproico, fracción de extracción, 69
  interacciones, 175
Acilación, 79
Acinetobacter
 antibióticos de elección, 1079
Acitretino, 993
Aclaramiento de fármacos, 68-70
  hepático, 68
  influencia del tabaco, 128
  renal, 69
Acné, 995
  antiacneicos, 1259-1260, 1265
Acrosoxacino, 1146, 1150
ACTH, 412, 845, 864-865
  epilepsia, 507
Actinomyces israelii
  antibióticos de elección, 1080
Activadores del plasminógeno
  alteplasa, 806-808
  reteplasa, 806
  tipo urocinasa cadena única, 806
  tisular, 805
Actividad intrínseca. *v.* Eficacia intrínseca
  negativa, 266
Acuoporinas, 893
Adapaleno, 991
Ademetionina, 561
Adenililciclasa, 33-34
  receptores asociados, 33
Adenosina, 429
  arritmias, 667
Adinazolam, 561
ADN purificado, 1280
ADN triplex, 1275
Adsorbentes, 753
Adrenalina. *v.* Catecolaminas, Adrenérgicos
  acciones, 247-249
  aplicaciones, 253
  asma bronquial, 255, 708
  estructura, 235, 247
Adrenérgicos, sistemas
  acciones autonómicas, 244-245
  agonistas adrenérgicos, 246-256
    asma bronquial, 255, 707-711
    fibrosis quística, 727
    insuficiencia cardíaca, 254, 622-626
    relajantes uterinos, 256, 898-899
  antagonistas adrenérgicos, 261-273
  receptores, 240-246
  transmisión, 235-240
  vías en el SNC, 414
Adrenoceptores, 240-246
  antagonistas, 261-273
  localización, 242
  mecanismos moleculares, 243-246
Aeromonas hydrophila
  antibióticos de elección, 1079
AFDX-116, 229
AFDX-384, 229
Afinidad, 8
ω-Agatoxina, 639
Agonista, 10
  interacciones, 12-15
  inverso, 16, 266
  parcial, 14
Agonistas α-adrenérgicos, 247-251
Agonistas β-adrenérgicos, 247-253
  embarazo, 111, 114
  lactancia, 118
  insuficiencia cardíaca, 622-625
Agonistas GnRH, 849, 1054
Agregación plaquetaria, 787-790
  AINE, 360-361
  antiplaquetarios, 790-793
  eicosanoides, 331, 333
  5-hidroxitriptamina, 319
Agresión, 602-604
Agua libre, 818
Ahorradores de potasio, 627, 629, 824-826
AINE. *v.* Antiinflamatorios no esteroideos
Alacepril, 675
Albendazol, 1240-1241, 1245
Alcohol etílico. *v.* Etanol
Alcohol isopropílico, 1213
Alcuronio, 280-285, 287-289
Aldesleucina, 1056
Aldosterona, 901, 912
Alendronato, 978
Alergia a medicamentos, 157-158
Alfacalcidiol, 973
Alfadiona, 479
Alfentanilo, 436, 437
  anestesia, 479-481
  unión a proteínas, 57
Alfuzosina, 262, 263
  aplicaciones, 265
Alilestrenol, 877. *v.* Gestágenos
Alimemazina, 722
Almagato, 769
Almidón, 1253
Almitrina, 728
Alopecia, 1267
Alopurinol, 965-966
Alpidem, 460
Alprazolam, 455-464
  citocromo P450, 168
  depresión, 561
Alprenolol, 267-273
  cinética no lineal, 99
  fracción de extracción, 69
  primer paso, 53
Alprostadil, 335
Alquilantes, 1039-1046
  acción citotóxica, 1041
  teratogenia, 108
Alquitranes, 1261
Alteplasa, 806
Altizida, 819
Altretamina, 1040, 1044
Alucinógenos, 586-588
Aluminio
Aluminio, antiácido, 768-769
  toxicidad, 1006
Amanita
  intoxicación, 222
  muscaria, 222
  phaloides, 222
Amantadina, 1195
  elección virasis, 1081
  insuficiencia renal, 1070
  parkinson, 520
Ambenonio, 223
Ambroxol, 725
Amcinónida, 904
Amebiasis, 1221-1225
Ametocaína, 298
Amidinopenicilinas, 1085, 1088
Amidorfina, 412
Amiflamina
  citocromo P450, 77
Amifloxacino, 1146
Amifostina, 1047
Amikacina, 1107-1116
  actividad, 1111
  dosis, 1114
  embarazo, 112
  insuficiencia renal, 137, 1070, 1072
Amilorida, 819, 825-826
  canales iónicos, 27
  fibrosis quística, 727
  fracción de extracción, 69
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Amineptina, 552
l-Aminoácido aromático descarboxilasa, 236, 237
  inhibidores, 516
9-Aminocamptotecina, 1037
21-Aminoesteroides, 601
Aminofilina, 714, 717
Aminoglucósidos, 1107-1116
  actividad, 1110
  anciano, 125
  aplicaciones, 1114-1116
  embarazo, 111, 1168
  hepatopatía, 147
  interacciones, 169, 1114
  micobacterias, 1160-1168
  reacciones adversas, 1112-1114
  resistencias, 1108
Aminoglutetimida, 875, 914
Aminoguanidina, 941
6-Aminonicotinamida, 1001
Aminopterina, 115
Aminosalicilatos, 779-783
Amiodarona, 660, 665-666
  citocromo P450, 168
  embarazo, 114
  interacciones, 171, 666
  lactancia, 118
  unión a proteínas, 57
  volumen de distribución, 63
Amisulprida, 545

Amitriptilina, 323, 552
citocromo P450, 77, 168
depresión endógena, 552-559
lactancia, 118
migraña, 325
neuropatía diabética, 941
primer paso, 53
Amlodipino, 637-646
angina, 692, 693
insuficiencia cardíaca, 627, 629, 633
Amodiaquina, 1233
Amoxapina, 552, 556
Amoxicilina, 1085, 1088
absorción y alimentos, 56
actividad, 1095
diarrea bacteriana, 753
dosis, 1100
fracción de extracción, 69
H. pylori, 776
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070, 1072
interacciones, 169
Ampicilina, 1085, 1088
absorción y alimentos, 56
actividad, 1095
diarrea bacteriana, 753
dosis, 1100
embarazo, 112
en hepatopatía, 141
excreción biliar, 66
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
interacciones, 169
lactancia, 117
volumen de distribución, 63
AMP cíclico, 33
proteínas fosforiladas, 35
proteín-cinasa A, 33
AMPA, 420, 490
Ampiroxicam, 378
Amrinona, 625
Amsacrina, 1052
Anabolizantes, 880, 881, 883
Analépticos, 729
Analgesia
AINE, 357-358, 380
migraña, 323-325
neuralgia, 511
opiáceos, 449-450
tricíclicos, 555, 559
Anandamida, 580
Anastrozol, 1054
Anciano, utilización de fármacos, 123-125
Andrógenos, 879-883
antiandrógenos, 883-884
aplicaciones, 882-884
cáncer, 1054
síntesis, 868
Androstenodiona, 879
Anemia megaloblástica, 983-988
Anestesia espinal, 300
Anestésicos generales, 477-487
embarazo, 111
Anestésicos generales, fases, 477
inhalatorios, 484-487
intravenosos, 479-484
mecanismos, 478-479
objetivos, 477
Anestésicos locales, 295-301, 1260
embarazo, 111
Anfenona B, 914
Anfepramona, 958-960
Anfetamina, 238, 239, 253, 274, 275, 582-585
cinetosis, 747
dependencia, 584
estructura, 247
Anfotericina B, 1173, 1174-1179, 1227
embarazo, 1068
insuficiencia renal, 1070, 1072
unión a proteínas, 58
Angina de pecho, 685
Angiotensinas, 343-347
antagonistas, 347
efectos, 345
enzima convertidora, 343
receptores, 344
Aniracetam, 597
Anistreplasa, 805
Ansamicina. *v*. Rifabutina
Ansiedad, 453-454
antidepresivos, 559, 561
benzodiazepinas, 454-465
β-bloqueantes, 273
Ansiolíticos, 453-467
Antacapona, 274
Antagonismo, 14-15
Antagonista, 10
interacciones, 12-15
negativo, 16
no competitivo, 15
puro, 14
Antagonistas de α y β-adrenoceptores. *v*. Bloqueantes α y β-adrenérgicos
Antagonistas del calcio, 637-646
angina, 693-694
arritmias cardíacas, 655, 666-667
hipertensión arterial, 644, 677, 682
insuficiencia cardíaca, 633
insuficiencia vascular, 698, 699
interacciones, 170
lactancia, 118
migraña, 325
PAF, 340
Antagonistas H_2, 760-763, 773-774
úlcera AINE, 362, 773-774
Antazolina, 310
Antiácidos, 767-770, 773-774
embarazo, 114
interacciones, 169, 170
Antiagregantes. *v*. Antiplaquetarios
Antiandrógenos, 883-884
cáncer, 884, 1054
Antianginosos, 685-695
consideraciones terapéuticas, 694-695
mecanismos, 686
Antiarrítmicos, 649-669
clasificación, 655-656
consideraciones terapéuticas, 668-669
Antiasmáticos, 706-719
adrenérgicos, 707-711
anticolinérgicos, 718
clasificación, 706
corticoides, 711-713
inhibidores liberación mediadores, 718-719
teofilina, 711-717
Anticinéticos, 741-742
Anticinetósicos, 747
Anticoagulantes, 795-803
aplicaciones, 809-813
anticoagulantes orales, 799-803
curso temporal de los efectos, 104
heparinas, 795-799
Anticolinérgicos
asma bronquial, 718
diarreas, 752
discinesia esofágica, 742
muscarínicos, 229-234
nicotínicos, 277-292
parkinson, 522-523
secreción gástrica, 767
Anticolinesterásicos. *v*. Inhibidores de la colinesterasa
Anticonceptivos
embarazo, 114
femeninos, 885-889
masculinos, 889-890
mecanismos, 886
Anticuerpos inmunitarios, 392, 401-402
monoclonales, 401, 1057
policlonales, 401
Antida, 851
Antidepresivos, 551-561
inhibidores de la MAO, 559-561
tricíclicos, 552-559
agresión, 603
anciano, 125
ansiedad, 406
embarazo, 114
interacciones, 173
Antidiabéticos orales, 935-938
lactancia, 117, 119
Antieméticos, 744-748
Antiepilépticos, 489-511
farmacocinética, 495
interacciones, 174-175
mecanismos, 491-493
utilización clínica, 509-511
Antiestrógenos, 874, 1054
Antifúngicos, 1173-1186
uso tópico, 1265-1266
Antihipertensores, 671-683
interacciones, 170
Antihistamínicos
H1, 310-313
H2, 313-314, 760-763
uso tópico, 1260

Antiinfecciosos, 1061
concentración mínima inhibitoria (CMI), 1062
efecto postantibiótico, 1062-1063
elección de antibióticos, 1082
principios generales, 1061
profilaxis, 1081
resistencias, 1064
selección, 1066
uso tópico, 1265
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 355-381
acciones, 355-361
clasificación, 356
consideraciones terapéuticas, 380-381
enfermedad reumática, 381
estructura, 364
farmacocinética, 366
gastropatía, 361-362, 775
gota, 361
selección, 380
toxicidad, 361-363
Antimaníacos, 561-563
Antimetabolitos, 1025-1034
teratogenia, 108
Antimoniato de meglumina, 1227
Antimonio, 1008
Antimuscarínicos, 229-234
de acción central, 522-523
Antineoplásicos, 1019
cinética celular, 1020
clasificación y mecanismos, 1021-1023
lactancia, 117, 119
resistencias, 1023-1025
toxicidad, 1023
Antioxidantes, 601
Antiparasitarios
artrópodos, 1245-1247
helmintos, 1239-1245
protozoos, 1221-1239
Antiparkinsonianos, 514-523
Antiplaquetarios, 790-793
aplicaciones, 809-813
Antipruriginosos, 1260
Antipsicóticos, 533-547
acciones fundamentales, 535-542
aplicaciones, 545-547
atípicos, 543-545
clasificación, 534-535
propiedades diferenciales, 542-543
Antirretrovirales, 1199-1210
criterios de utilización, 1209-1210
Antitiroideos, 923-924
embarazo, 111
lactancia, 117, 119
Antitransportador, 19, 27-28
Antitrombinas, 803-804
Antitusígenos, 721-723
Antiulcerosos, 759-776
Antivíricos, 1187
anti-VIH, 1199-1210
no anti-VIH, 1187-1199
uso tópico, 1265
Apalcilina, 1088
Apetito
anorexiantes, 958-960
control, 957
estimulantes, 322
Apomorfina, 257, 259
coreas, 523
vómito, 748
Apraclonidina, 251, 255
Aprindina, 660, 662
Aprotinina, 349, 868
Aptiganel, 601
Ara C. *v*. Citarabina
Arbaprostil, 772
AR177, 1209
ARC-239, 242
Área bajo la curva, 55, 90
Arecolina, 220
Arsénico, 1008
Arsina, 1009
Ascitis, 828
β-ARK, 43, 246. *v*. GRK
Arotinoides, 991
Arritmias cardíacas, 649-655
mecanismos, 652-653
Arteéter, 1236-1237
Arteméter, 1236-1237
Artemisinina, 1236-1237
Artesunato, 1236-1237
Artritis reumatoidea
AINE, 370, 373
fármacos modificadores, 381-386
inflamación, 360
Asma bronquial, 705-706
l-Asparraginasa, 1052
Aspartano, 942
Aspergilosis, 1174
Astemizol, 310-312
citocromo P450, 168
Atebrina. *v.* Quinacrina
Atenolol, 267-272
angina, 692
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137
hepatopatía, 147
hipertensión, 673-674
lactancia, 118
migraña, 325
tirotoxicosis, 926
unión a proteínas, 57
ATPasas, 29
Na/K, 29
H/K, 29
Ca, 29, 37
Atonía vesical, 226
Atorvastatina, 950-953
Atovacuona, 1228
ATP
en SNC, 429
Atracurio, 280-285, 287-289
Atriopeptinas, 350
Atropina, 229-232
anciano, 125
Atropina, aplicaciones, 233-234, 741
cinetosis, 747, 748
lactancia, 117, 118
Auranofina, 382
Aurotioglucosa, 382
Aurotiomalato sódico, 382
5-Azacitidina, 1029, 1031
Azaspirodecanodionas, 465-466
Azacitidina, 310, 315
Azatioprina, 397-398, 1032, 1268
artritis reumatoidea, 385
embarazo, 115
hemodiálisis, 137
lactancia, 119
Azclastina, 315
Azelastina, 310
Azitromicina, 1123, 1168
Azlocilina, 1085, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Aztreonam, 1088
actividad, 1096
dosis, 1100
embarazo, 1068
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070, 1072
Azufre, 1267

B

Bacampicilina, 1088
Bacillus anthracis
antibióticos de elección, 1078
Bacitracina, 1142
Baclofeno, 418, 529-530
distonías, 527
Bacteroides
antibióticos de elección, 1078
Balantidiasis, 1225
Balismo, 524
Balsalazida, 782
Barbitúricos, 455, 470, 475
anciano, 125
anestesia, 481
dependencia, 578
lactancia, 118
Barrera
hematoencefálica, 59
placentaria, 59
Batracotoxina, 279
Baygón, 223
BayK8644, 646
Beclometasona, 904
asma bronquial, 711
colitis ulcerosa, 783
uso tópico, 1264
Benazepril, 347, 627, 629, 676
Bencetonio, 1217
Benciclano, 698
Bendroflumetiazida, 673, 819, 822-824

Bendroflumetiazida, absorción y alimentos, 56
Benextramina, 262, 265
Benfotiamina, 999
Benorilato, 364, 369
Benserazida, 273, 516
Bentiromida, 777
Bentonita, 1253
Benzalconio, 1217
Benzamidas, 736-739
Benzatropina, 522
Benzfetamina, 958
Benzhexol. *v.* Trihexifenidilo
Benznidazol, 1229
Benzobromarona, 966
Benzocaína, 296, 299
Benzodiazepinas, 455-464
  acciones, 455-456
  anciano, 125
  anestesia, 479, 482
  antagonistas, 464
  aplicaciones, 463
  dependencia, 474, 578
  embarazo, 111, 114
  epilepsia, 493, 504-505
  interacciones, 173, 462-463
  lactancia, 118
  PAF, 340
  receptores, 457-460
Benzotiazida, 823, 894
Benzotript, 767
Beraprost, 793
Berberina, 752
Berilio, 1009
Bestinán, 405
Betahistina, 309
Betametasona, 904, 905
  asma bronquial, 711
  embarazo, 111
  uso tópico, 1264
Betanecol, 220, 221
  aplicaciones, 227, 739
Betamidina, 274, 681
Betaxolol, 267
Betazol, 309
Bezafibrato, 954-955
Bicalutamida, 883-884
Bicarbonato sódico, 767, 768. *v.* Antiácidos
Bicuculina, 418
Bifonazol, 1173, 1183
Biguanidas, 938-939
BIMU8, 318
Binifibrato, 954-955
Biodisponibilidad, 52, 55-56
Biofase, 47
Biostim, 405
Biotina, 1004-1005
Biperideno, 233
  parkinson, 522
Bisacodilo, 755
Bisbentiamina, 999
Biscumacetato, 799
Bisfosfonatos, 977-978
Bismuto, sales de, 771
  erradicación *H. pylori*, 776
  intoxicación, 1009
Bisoprolol, 267, 634, 692
Bitionol, 1245
Bitolterol, 252, 709
Bleomicinas, 1050
Bloqueantes
  α-adrenérgicos, 261-266
    hipertensión arterial, 678
  β-adrenérgicos, 266
    angina, 691-692
    ansiedad, 466
    arritmias cardíacas, 663-664
    embarazo, 111, 114, 115
    hipertensión arterial, 673-674, 682
    insuficiencia cardíaca, 633
    interacciones, 170
    migraña, 324-325
    postinfarto, 634, 692
    tirotoxicosis, 925
  del calcio. *v.* Antagonistas del calcio
  ganglionares, 291-292
  neuromusculares
    despolarizantes, 285-287
    no despolarizantes, 280-285
    pautas de utilización 287-289
Bloqueo de nervios, 299
Bombas iónicas, 19, 28-30
Bombesina, 428, 735
Bordetella pertussis
  antibióticos de elección, 1079
Bornaprina, 233
Borrelia burgdorferi, B. Recurrentis
  antibióticos de elección, 1080
Bradicinina, 347-349
Brequinar, 395
Bretazemilo, 460
Bretilio, 274
Brimonidina, 251
Brocresina, 305
Brofaromina, 559
Bromazepam, 455-464
Bromfeniramina, 310, 722, 723
Bromhexina, 725
Bromocriptina, 257, 259, 263
  coreas, 523, 524
  infertilidad, 855-856
  inhibición lactación, 853
  parkinson, 518-520
Bromodifenhidramina, 310
Bronceadores, 1270
Broncodilatadores. *v.* Antiasmáticos
Bropirimina, 1056
Brotizolam, 472
Brucella
  antibióticos de elección, 1079
Buconazol, 1173, 1183
Budesonida, 904
  asma bronquial, 711
  colitis ulcerosa, 784
  uso tópico, 1264
Bufotenina, 587
Bumetanida, 819-822
  absorción y alimentos, 56
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Bungarotoxina, 279
Bupivacaína, 295-300
  lactancia, 119
Buprenorfina, 436, 448
Bupropión, 553
Buserelina, 849-852
Buspirona, 320, 455
  agresión, 603
  ansiedad, 465
Busulfano, 1039, 1044
Butilescopolamina, bromuro, 741
Butirilcolinesterasa, 216
Butorfanol, 436, 448
Butoxamina, 267
Butriptilina, 552-559
Buzepida, 233

C

C5a del complemento, 359-360
C-*fos*, 41, 904
C-*jun*, 41, 904
Cabergolina, 518
  inhibición lactación, 853
Cadmio, 1009
Cafeína, 586
  citocromo P450, 76, 168
  dependencia, 596
  embarazo, 112
Calamina, 1218, 1253
Calcifediol, 973-976
Calcio
  acciones moleculares, 37-38
  antagonistas, 637-646
  canales dependientes de voltaje, 22, 637
  metabolismo y regulación, 969-971
  sales, 970
Calciprotieno, 1261
Calcitonina, 969, 976-977
Calcitriol, 973-976
Calicreínas, 347
Calidina, 347
Calmodulina, 37
  cinasas Ca/M, 38, 41
Calorías. *v.* Nutrición artificial
Camptotecina, 1036
Campylobacter fetus
  antibióticos de elección, 1078
Canales
  de calcio, 22, 26, 637-640, 646
    antagonsitas, 640-646
  de sodio
    dependientes de voltaje, 20-23
      anestésicos locales, 295
      antiarrítmicos, 655-657
      antiepilépticos, 491-492
    dependientes de receptor, 23, 24

Canales, iónicos 18-27
activados por segundos mensajeros, 38
epiteliales de Na^+, 26
sensibles a ATP, 27
Cáncer. *v*. Antineoplásicos
terapia génica, 1288-1289
Candesartán, 627, 676
Candidiasis, 1173, 1174
Candoxatril, 350
Cannabis, 580-581
Cantaridina, 1267
Caolín, 753
lactancia, 118
Capreomicina, 1159, 1166
embarazo, 1068
utilización, 1166-1168
Capsaicina, 425, 941, 1260
Captopril, 346, 627, 629, 630-632, 675-676
depresión, 561
hemodiálisis, 137
mecanismo, 346
Caramifeno, 722
Carbacol, 220
aplicaciones, 226-227
Carbamazepina, 493-497
absorción y alimentos, 56
agresión, 604
anciano, 125
cinética no lineal, 99
citocromo P450, 168
distonías, 527
embarazo, 144
fracción de extracción, 69
interacciones, 175, 496
lactancia, 118
manía, 562
unión a proteínas, 57
utilización, 496, 509-511
Carbapenemes, 1086, 1088
reacciones adversas, 1101
Carbaryl, 223, 1247
Carbenicilina, 1085, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
función renal, 1070
hemodiálisis, 137
hepatopatía, 143
Carbenoxolona, 913
Carbidopa, 273, 516
Carbimazol, 923-924
lactancia, 119
Carbinoxamina, 310
S-carbocisteína, 625
β-Carbolinas, 460
Carbón activado, 753
Carbonato cálcico, 767, 768. *v.* Antiácidos
Carboplatino, 1047
Carbuterol, 709
Carcinogénesis, 161
Carfecilina, 1083
Caries dental, 979
Carindacilina, 1088
Carmustina, 1039, 1043-1044
Carteolol, 692
Carumonam, 1088
dosis, 1100
Carvedilol, 265, 270, 634, 674
neuroprotección, 601
Cáscara sagrada, 755
Caso control, 196
Catecol-O-metiltransferasa, 238, 250, 256
inhibidores, 239, 521-522
Catecolaminas
depósitos, 237
en el SNC, 413-415
estructura, 235
inactivación, 238-240
liberación, 237
receptores
adrenérgicos, 240-246
dopaminérgicos, 257
síntesis, 235
Catinona, 586
Cáusticos, 1266
CCK-8, 425
Cefacetrilo, 1088
embarazo, 112
hemodiálisis, 137
Cefaclor, 1088
absorción y alimentos, 56
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
Cefadroxilo, 1088
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
Cefalexina, 1088
absorción y alimentos, 56
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Cefaloglicina, 1088
Cefaloridina, 1088
Cefalosporinas, 1085, 1088
anciano, 125
aplicaciones, 1101-1106
dosis, 1100
embarazo, 1068
farmacocinética, 1096-1099
interacciones, 169
reacciones adversas, 1099-1100
Cefalotina, 1088
dosis, 1100
embarazo, 112
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Cefamandol, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
excreción biliar, 66
hemodiálisis, 137
interacciones, 169
Cefapirina, 1088
insuficiencia renal, 1070
Cefatricina, 1088
Cefazolina, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137, 1072
insuficiencia renal, 1070
Cefepima, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
hemodiálisis, 1072
Cefixina, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1070
Cefmenoxima, 1080
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1070
Cefmetazol, 1088
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1070
micobacterias, 1168
Cefonicid, 1088
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
Cefoperazona, 1088
dosis 1100
excreción biliar, 66
función hepática, 1073
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
interacciones, 169
Ceforamida, 1088
dosis, 1100
Cefotaxima, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
función hepática, 1073
hemodiálisis, 137, 1072
insuficiencia renal, 1070
Cefotetán, 1088
dosis, 1100
interacciones, 169
Cefotiam, 1088
Cefoxitina, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
hemodiálisis, 137, 1072
insuficiencia renal, 1070
micobacterias, 1168
Cefpiroma, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
Cefpodoxima, 1088
dosis, 1100
Cefprocilo, 1088
dosis, 1100
Cefradina, 1088
absorción y alimentos, 56
dosis, 1100
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Cefsulodina, 1088

Cefsulodina, dosis, 1100
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Ceftazidima, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
embarazo, 112
hemodiálisis, 137. 1072
insuficiencia renal, 1070
Ceftibuteno, 1088
Ceftizoxima, 1088
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1070
Ceftriaxona, 1088
dosis, 1100
función hepática, 1073
insuficiencia renal, 1070
Cefuroxima, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
embarazo, 112
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
Celiprolol, 267, 269, 270, 674, 692
Celulosa, 754
Ceras dérmicas, 1253
Cestodos, 1244-1245
Cetipiridinio, 1217
Cetirizina, 310-312, 315
CFTR. *v*. Proteína reguladora de transporte en la fibrosis quística
CGRP, 428
circulación cerebral, 432
CGS8216, 460
CGS9895, 460
CGS9896, 460
CGS20625, 460
Chlamydia psittaci, Ch. trachomatis
antibióticos de elección, 1080
Cianamida cálcica, 588
Cianocobalamina, 986
Cicaprost, 793
Ciclacilina, 1088
Ciclazocina, 436
Ciclizina, 114, 118
Ciclofilina, 392
Ciclofosfamida, 1039, 1042-1043, 1268
artritis reumatoidea, 386
citocromo P450, 76
hemodiálisis, 137
inmunodepresión, 399
Ciclooxigenasas (COX): 327, 328-329
inflamación, 359
inhibidores, 336, 355-357. *v.* AINE
Ciclopentolato, 233, 234
Ciclopirox, 1185
Cicloserina, 1159, 1165
embarazo, 1068
hemodiálisis, 137
utilización, 1166-1168
Ciclosporina, 392-296
aplicaciones 395, 1269
artritis reumatoidea, 385, 396
Ciclosporina, citocromo P450, 76, 168
interacciones, 394-395
lactancia 119
niveles terapéuticos, 394
Cicrimina, 522
Cidofovir, 1196
Ciglitazona, 939
Cilazapril, 347, 629, 676
Cimetidina, 313-314, 760-763
absorción y alimentos, 56
anciano, 125
citocromo P450, 168
embarazo, 114
enfermedades relacionadas con el ácido, 773-774
fracción de extracción, 69
hepatopatía, 147
lactancia, 118
Cinarizina, 310, 312, 600, 698
vértigos, 747, 748
Cinética no lineal, 98-100
Cininas, 347-349
efectos, 348
receptores, 348
Cinitaprida, 738
Cinoxicam, 378
Cinoxacino, 1145-1151
absorción y alimentos, 56
Ciprenorfina, 436
Ciprofloxacino, 1145-1151
absorción y alimentos, 56
citocromo P450, 168
fracción de extracción, 69
insuficiencia renal, 1070
micobacterias, 1166-1168
Ciproheptadina, 310, 312, 321-322, 915
Ciprokirén, 677
Ciprosteno, 793
Ciproterona, 880, 883-884, 1054, 1269
lactancia, 117
Cirazolina, 242, 250
Circulación enterohepática, 65, 66
Cirugía, profilaxis, 1075-1077
Cisaprida, 738
citocromo P450, 168
serotonina, 323
Cisatracurio, 280-285, 287-289
Cisplatino, 1046-1048
hemodiálisis, 137
protectores, 1047
Citalopram, 553-559
citocromo P450, 77
Citarabina, 1029, 1031
primer paso, 53
Citicolina, 598
Citocinas, 350-352, 390, 403
inmunoestimulación, 403-404, 1055
receptores, 352
Citocromo P450, 74-76
familias 75-77
inductores e inhibidores, 168
polimorfismo, 76
Citomegalovirus
Citomegalovirus, antibióticos de elección, 1080, 1191
CL218872, 460
Cladibrina, 1032, 1033
Claritromicina, 1123-1124
actividad, 1125
cinética, 1126
citocromo P450, 168
diálisis, 1072
dosis, 1129
embarazo, 1068
H. pylori, 776
micobacterias, 1167, 1168
Cleboprida, 325, 737, 745
Clemastina, 310
lactancia, 118
Clembuterol, 252
Clemizol, 310
Clidinio, 233
Clindamicina, 1138-1141, 1268
actividad, 1138-1139
aplicaciones, 1140-1141, 1265
embarazo, 112, 115, 1068
en hepatopatía, 141, 143, 1073
hemodiálisis, 1072
lactancia 117
metabolismo, 69
unión a proteínas, 57-58
Clioquinol, 1222
Clobazam, 455-462
epilepsia, 504
Clobenzorex, 958
Clobetasol, 904, 1264
Clobetasona, 904, 1264
Clodronato, 978
Clofazimina, 1170
M. avium-intracellulare, 1168
Clofibrato, 954-955
diabetes insípida, 895
unión a proteínas, 58
Clomifeno, 874-875
infertilidad, 855-856
Clomipramina, 323, 552
agresión, 603
citocromo P450, 77, 168
depresión, 552-559
Clonazepam, 504
depresión, 561
farmacocinética, 495
mioclonías, 528
utilización, 509-511
vértigo, 747
Clonidina, 242, 251, 678-679, 1271
lactancia 118
Clonixina, 380
Clonixinato de lisina, 357
COX, 357
Clopamida, 673, 819, 822-824
Clopidogrel, 790, 792
Clorambucilo, 1039, 1043, 1268
Cloraminas, 1216
Cloranfenicol, 1136-1138
actividad, 1136

Cloranfenicol, aplicaciones, 1137-1138
embarazo, 1068
en hepatopatía, 141, 143, 147, 1073
excreción biliar, 66
insuficiencia renal, 1070
interacciones, 1137
lactancia 117
metabolismo, 69
reacciones adversas, 1137
Clorazepato, 455-464
Clorciclicina, 310
Clodiazepóxido, 455-464
embarazo, 112
en hepatopatía, 131
Clorfeniramina, 310-312
lactancia, 118
Clorfenoxamina, 522
Clorfentermina, 958-960
Clorgilina, 239, 323, 559
Clorhexidina, 1215
Clormadinona, 876, 878. *v.* Gestágenos
Clormetiazol, 475
en hepatopatía, 141, 147
metabolismo, 69
primer paso, 53
Clormidazol, 1173, 1183
Cloro elemental, 1216
Clorobutanol, 250
2-Clorodesoxiadenosina, 1032
Cloroetilclonidina, 262
Cloroetilnitrosourea, 1039
Cloroguanida, 1235
Cloroimipramina. *v*. Clomipramina
Cloroquina, 1231-1233, 1269
artritis reumatoidea, 384-385
embarazo, 111, 1069
volumen de distribución, 63
Clorotiazida, 673, 822-824
absorción y alimentos, 56
unión a proteínas, 58
Clorotrianiseno, 871
Cloroxilenol, 1217
Clorozotocina, 1040
Clorprocaína, 300
Clorpromazina, 534, 536, 541, 542, 543
agresión, 603
anciano, 125
diarreas cólera, 753
embarazo, 114
en hepatopatía, 141, 147
interacciones, 169
lactancia, 117, 118
metabolismo, 69
primer paso, 53
unión a proteínas, 57, 58
volumen de distribución, 63
vómito, 744-746
Clorpropramida, 895, 935-938
anciano, 125
Clorprotixeno, 534, 541
Clortalidona, 819, 822-824
lactancia, 117, 118
anciano, 125
Clortalidona, insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
hipertensión, 672-673
Clortetraciclina, 1131-1135
bilis, 66
Clostridium botulinum, 279
Clostridium difficile
antibióticos de elección, 1078
Clostridium perfringens
antibióticos de elección, 1078
Clostridium tetani
antibióticos de elección, 1078
profilaxis en cirugía, 1076
Clotiapina, 534
Clotrimazol, 1183
Cloxacilina, 1085, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1070
Clozapina, 257, 259, 534, 541, 543
agresión, 518
antipsicóticos atípicos, 544
autolesión, 604
citocromo P450, 77, 168
parkinson, 518
selectividad, 536-539
Coagulación, 787, 794-795
anticoagulantes orales, 799-803
heparinas, 795-799
CMI antiinfecciosos, 1062
Cobre, 1010
Cocaína, 239, 274, 582-585
anestésico local, 296
dependencia, 584
fracción de extracción, 69
Coccidioidomicosis, 1174
Coccidiosis, 1225
Codeína, 435, 443, 445
citocromo P450, 77, 168
diarrea, 751
embarazo, 114
fracción de extracción, 69
interacciones, 169
lactancia, 118, 119
tos, 722
Codergocrina, 263, 265, 598
Colchicina, 964-965
lactancia, 117, 119
Colecalciferol, 973-976
metabolitos activos, 973-974
Colecistocinina, 425, 735
antagonistas, 740
páncreas, 776
Cólera, profilaxis, 1074
Colestipol, 779, 949
Colestiramina, 753, 779, 949
Colinérgicos, sistemas
acciones autonómicas, 206-209
agonistas, 219-227
antagonistas
muscarínicos, 229-234
nicotínicos, 279
ganglios vegetativos, 289
Colinérgicos, inhibidores acetilcolinesterasa, 222-226
placa motriz, 277-278
receptores, 216
muscarínicos, 218-219
nicotínicos, 216-217, 278
SN entérico, 733-735
transmisión 213-216
vías en el SNC, 411-413
Colinesterasas, 216
inhibidores, 222-226
suxametonio, 127
Colinoacetiltransferasa, 213
Colitis ulcerosa, 779, 783
Compartimientos farmacocinéticos, 60-62
COMT. *v*. Catecol-O-metiltransferasa
Concentración plasmática, 47
curso temporal, 87
mínima eficaz, 49
mínima tóxica, 49
Concentración tisular, 101-102
Conductas anormales, 601-605
Conjugación, procesos de, 78-80
ω-Conotoxinas, 639
MVII-A, 639, 646
Consulta terapéutica, 186
Convulsiones. *v.* Antiepilépticos
benzodiazepinas, 464
Corea de Huntington, 514
fármacos anticoreicos, 523-524
Corinantina, 242, 262, 265
Corticoides, 901-913
embarazo, 114, 115
interacciones, 169
lactancia, 118
Corticoliberina, 412, 845, 865-866. *v.* CRH
Cortisol, 901-912. *v*. Hidrocortisona
Cortisona, 904, 905
Corticotropina. *v.* ACTH
Cortivazol, 904
Cortobenzolona, 904, 1264
Corynebacterium diphteriae
antibióticos de elección, 1078
profilaxis en cirugía, 1076
Corynebacterium jeikeium
antibióticos de elección, 1078
Corynebacterium parvum, 405
Cotransportadores, 19, 27-28
Cotrifanol, 1154, 1155
Cotrimazina, 1154
Cotrimoxazol, 1154, 1155-1156, 1226, 1227, 1228
citocromo P450, 168
diarrea bacteriana, 753
embarazo, 1068
neumocistosis, 1228
COX. *v.* Ciclooxigenasas
Crack, 583
Cremas, 1255
Cresol, 1217
CRF, 865-866

CRH, 412, 428, 865-866
ansiedad, 454
apetito, 958
depresión, 551
Criptococosis, 1174
Criptosporidiasis, 1225
Crisis epiléptica. *v.* Epilepsia
Crisis tiroidea, 924
Cromo, 1010
Cromoglicato, 314-315
asma, 718-719
embarazo, 114
lactancia, 118
Cromomicosis, 1174
Cromosomas artificales, 1283
Crotamitón, 1247
embarazo, 1069
CTOP, 437
Cumplimiento terapéutico, 183-185
Curare, 280
Curosurf, 727
Curva dosis-efecto, 13
Curso temporal de efectos, 102-105
CYP. *v*. Citocromo P450

D

Dacarbazina, 1040, 1046
Dactinomicina, 1051
Dalteparina, 795
Daltrobán, 336, 793
DAMGO, 437
4-DAMP, 229
Danaparoid, 804
Danazol, 883
Dantroleno, 279, 280, 530
hipertermia maligna, 487
Dantrona, 775
Dapsona, 1169-1170, 1269
embarazo, 1068
lactancia, 117
Daunorrubicina, 1048-1050
resistencias, 1050
Daxozibén, 336
Debrisoquina, 274, 681
citocromo P450, 76, 77
hidroxilación, 127
Decalinio, 1217
Decametonio, 280, 285
Decapéptido, 849
Deferiprona, 1015
Deferoxamina, 1015
Deflazacort, 903, 904
Delavirdina, 1207
Deltorfinas 437
Demecario, 223
Demeclociclina, 1131
bilis, 66
Dependencia, 565. *v.* Farmacodependencias
nitratos, 690
Deprenilo. *v*. Selegilina
Depresión endógena, 549
mecanismos, 549-551
Desintegrinas, 790, 793
Dermatofarmacología, 1251-1271
Descongestionantes nasales, 250
embarazo, 114
Desensibilización receptores, 11, 43
canales, 19
Deserpidina, 274
Desflurano, 484-487
Deshabituación, 570
Deshidroemetina, 1225
embarazo, 1069
Deshidroepiandrosterona, 879
Desipramina, 552-559
citocromo P450, 77
Deslorelina, 849
Desmopresina, 893
Desogestrel, 876. *v*. Gestágenos
anticoncepción, 886
Desónido, 904, 1264
Desoxiadenosilcobalamina, 986
Desoxicoformicina, 1032
Desoxicorticosterona, 902, 905, 912, 913
Desoxiespergualina, 402
Desoximetasona, 904, 1264
Desoxipiridina, 1002
Despigmentantes, 1260
Desrazoxano, 1016
daunorrubicina, 1049
DET, 587
Devapezida, 740
Dexametasona, 903, 904, 905
crisis tiroidea, 744
vómitos, 744
Dexanfetamina, 603
Dexclorfeniramina, 210
Dexfenfluramina, 958-960
Dextranos, 831
Dextrometorfano, 722
citocromo P450, 77
embarazo, 114
Dextropropoxifeno, 436, 446
absorción y alimentos, 56
hepatopatía, 141
lactancia, 119
primer paso, 53, 99
Dextrorfán, 436
Dezocina, 436
Diabetes insípida, 894
Diabetes mellitus, 927
complicaciones, tratamiento, 941
estrategias terapéuticas, 940
tipos, 927
Diacetilmidecamicina, 1123
actividad, 1125
cinética, 1126
dosis, 1129
Diacetilmonoxima, 225
Diacilglicerol, 35
Diálisis, 137-138
antibióticos, 1062
peritoneal, 67
3,4-Diaminopiridina, 279
Diarreas, 748-753
bacterianas, 753
de los viajeros, 1074
mecanismos, 749
Diazepam, 455-464
absorción y alimentos, 56
anestesia, 479, 482
citocromo P450, 168
distonías, 526
embarazo, 112
en hepatopatía, 141, 143, 147
epilepsia, 504
espasticidad, 530
farmacocinética, 462
fracción de extracción, 69
lactancia, 117
metabolismo, 69, 461
unión a proteínas, 57, 58
vértigo, 747
volumen de distribución, 63
Diazóxido, 681
embarazo, 111
hemodálisis, 137
lactancia, 118
unión a proteínas, 57, 58
Dibekacina, 1107
Dibenamina, 262
Dibenzepina, 552
Dibutoline, 234
Diciclomina, 233, 741
Dicicloverina, 741
Dicitrato tripotásico de bismuto, 771, 774
Diclofenaco, 375, 377
citocromo P450, 168
COX, 357
lactancia, 119
Diclorfenamida, 819, 827
Diclorisona, 904, 1264
Dicloxacilina, 1085, 1088
unión a proteínas, 57, 58
Dicumalona. *v.* Acenocumarol
Dicumarol, 799. *v.* Anticoagulantes orales
absorción y alimentos, 56
cinética no lineal, 99
unión a proteínas, 57, 58
Didanosina (ddI), 1203-1204
diálisis, 1072
embarazo, 1069
en hepatopatías, 1073
resistencias, 1203
Didox, 1209
Dienogest, 877, 878
Dientamebiasis, 1226
Dieta, 958
Dietilcarbamazina, 1242
Dietilestilbestrol, 871
teratogenia, 108
Difenadiona, 799
Difenhidramina, 310.312
cinetosis, 747, 748
embarazo, 114
parkinson, 522

Difenhidramina, tos, 722, 723
Difenoxilato, 436, 445, 752
  lactancia, 117, 118
Diflorasona, 904, 1264
Difloxacino, 1146
Diflucortolona, 904, 1264
Diflunisal, 364, 368
  absorción y alimentos, 56
  unión a proteínas, 57, 58
Difosfonatos, 977-978
Difusión, 50, 51
Digitoxina, 612-621
  en hepatopatía, 141
  excreción biliar, 66
  fracción de extracción, 69
  lactancia, 118
  metabolismo, 69
  unión a proteínas, 57, 58
Digoxina, 612-621
  absorción y alimentos, 56
  anciano, 125, 621
  aplicaciones y pautas, 618-621
  embarazo, 112, 114
  excreción biliar, 66
  infancia, 620
  interacciones, 171, 618
  intoxicación 616-618
  lactancia, 118
  unión a proteínas, 57
  volumen de distribución, 63
Dihidroartemisinina, 1236
Dihidrocodeína, 436, 722
Dihidro-β-eritroidina, 282
Dihidroergotamina, 263
  hipotensión ortostática, 701
  migraña, 324
  primer paso, 53
Dihidroergotoxina, 263, 598
Dihidropiridinas. *v*. Antagonistas del calcio
Dihidrotestosterona, 879-883
Dihidroxiprogesterona, 876. *v*. Gestágenos
  anticoncepción, 886
5,6-Dihidroxitriptamina, 323
5,7-Dihidroxitriptamina, 323
Dilaurinato de fluoresceína, 777
Dilevalol, 270
Diloxánido, 1224
  embarazo, 1069
Diltiazem, 637-646, 698
  angina, 693-694
  arritmias, 666-667, 668
  citocromo P450, 168
  espasmo esofágico, 742
  hipertiroidismo, 926
  primer paso, 53
  volumen de distribución, 63
Dimaprit, 309
Dimenhidrinato, 310.312
  cinetosis, 747
  embarazo, 114
Dimercaprol, 1013-1014
Dimercaprol, arsénico, 1009
  mercurio, 1011
  plomo, 1012
1,1-Dimetil-4-fenilpiperazinio, 290
Dimetilnitrosamina, 76
Dimetiltubocurarinio, 289
Dimetindeno, 310
Dimetisterona, 876
Dimetotiazina, 310, 312
Dimetoxanato, 72
Dinitrato de isosorbida, 687-691
  discinesia esofágica, 742
  insuficiencia cardíaca, 627-629
  primer paso, 53
Dinoprost, 897
Dinoprostona, 335, 897
Dinorfinas, 412, 437
Dioctilsulfosuccinato. *v*. Docusato
Dióxido de titanio, 1253
Dipiridamol, 790, 792
  embarazo, 114
Dipivefrina, 255
Diprenorfina, 436
Diprofilina, 714
Diritromicina, 1123
  actividad, 1125
  cinética, 1126
  dosis, 1129
Discinesias, 526-527
  levodopa, 517
  yatrogénicas, 523
Disfunción diastólica, 636
Disopiramida, 660-661
  anciano, 125
  hemodiálisis, 137
  lactancia, 125
  unión a proteínas, 58
Distonías, 526-527
Distribución de fármacos
  anciano, 124
  cinética, 50-63
  embarazo, 112
  infancia, 120
  modificaciones, 63-64
    factores patológicos, 131, 140, 148
    por interacciones, 167
Disulfiram, 274
  alcohol, 577
  citocromo P450, 168
Ditranol, 1261
Diuréticos, 815-830
  ahorradores de potasio, 627, 629, 824-826
  aplicaciones, 827-830
  del asa, 627, 629, 819-822
  hipertensión arterial, 672-673, 682
  inhibidores anhidrasa carbónica, 827
  insuficiencia cardíaca, 634-636
  osmóticos, 826-827
  tiazidas, 627, 629, 822-824
Divaplón, 460
Dizocilpina, 601
DMCM, 460
DMP-266, 1207
DMT, 587
Dobutamina, 247, 251, 252
  insuficiencia cardíaca, 624-625
Docetaxel, 1036
Docusato sódico, 754
Dolor. *v*. Analgesia
DOM, 587
Domperidona, 739
  lactancia, 118
  parkinson, 517
  vómitos, 744, 745
Donepezilo, 223, 596
Dopa, 235. *v*. Levodopa
Dopamina. *v*. Dopaminérgicos, Catecolaminas
  acciones farmacológicas, 258-259, 623-624
  dopamina-β-hidroxilasa, 235
  en ganglios basales, 513-514
  estructura, 235, 247
  insuficiencia cardíaca, 623-624
  metabolismo, 256
  prolactina, 852-853
  síntesis, 235, 256
Dopaminérgicos, sistemas
  agonistas, 259
  antagonistas, 259. *v*. Antieméticos, Antipsicóticos
  en esquizofrenia, 534
  en SNC, 414-415
  movimientos anormales, 514
  periféricos, 258
  receptores, 257-258, 743
  regulación ingesta, 957-958
Dopexamina, 259
Dornasa alfa, 724, 726
Dosificación
  dosis múltiples, 94-96
  dosis única, 89-94
Dosis diaria definida (DDD), 195
Dosis diaria prescrita, 195
Dosulepina, 552
Doxacurio, 280-285, 287-289
Doxapram, 729
Doxazosina, 262, 263, 677-678
  insuficiencia cardíaca, 627
Doxepina, 552-559, 1269
  primer paso, 53
Doxiciclina, 1131-1-135
  actividad, 1132
  aplicaciones, 1134-1135
  dosis, 1134
  excreción biliar, 66
  farmacocinética, 1070, 1132
  micobacterias, 1168
  unión a proteínas, 58
Doxilamina, 210
  embarazo, 114
Doxorrubicina, 1048-1050
  primer paso, 53
  volumen de distribución, 63
DPAT, 318

DPDPE, 437
Drogas de diseño, 585
Dromostanolona, 880
Dronabinol, 581, 747
Droperidol, 481, 534, 542
  anestesia, 481
  vómito, 744-746
Droxacino, 1146
DSBULET, 437
DSLET, 437
DSP-4, 274
Duloxetina, 553

E

Ebastina, 310-312
Ebrotidina, 760-763
Econazol, 1183
Ecotiopato, 223, 227
Edatrexato, 1029
Edema angioneurótico, 883
Edetato cálcico disódico, 1013
  cadmio, 1010
  plomo, 1012
Edrofonio, 220-223
  aplicaciones, 226
Edulcorantes, 941
EEDQ, 265
Efaroxán, 262, 263, 266
Efecto farmacológico, 12
  colateral, 155
  curso temporal, 102-105
  duración, 49
  intensidad, 49
  relación con el nivel plasmático, 100
  secundario, 155
Efecto postantibiótico, 1062-1063
Efedrina, 238, 252, 275, 709
  estructura, 247
Eficacia, 10
  eficacia intrínseca, 12
  estado de actividad, 16
Eflornitina, 1230
Eicosanoides, 327-336
  aplicaciones clínicas, 335-336
  funciones fisiopatológicas, 331-335
  receptores, 331
  síntesis, 328-331
Eikenella corrodens
  antibióticos de elección, 1079
Elcatonina, 979
Elemicina, 587
Eliminación de fármacos, 64-71
  cinética, 67-70
  factores que la alteran, 70-71, 131-147
  no restrictiva, 68
  relación con aclaramientos, 68,70
  restrictiva, 68
Eliminación presistémica, 52
Elimoclavina, 259
Eltoprazina, 603
EM536, 740
Embarazo. *v.* Feto, Teratogenia
  antiinfecciosos, 1068-1069
  bacteriuria, profilaxis, 1074
  elección de fármacos, 112-115
  influencia sobre fármacos, 111-112
  utilización de fármacos, 107-115
Emepronio, 233
Emetina, 1225
  embarazo, 1069
Emprofilina, 714
Emprostil, 772
Enalapril, 627-629,630-632,676
Enalkirén, 346,677
Enantiómeros, 102
Encainida
  citocromo P450, 77
  primer paso, 53
Endocarditis bacteriana
  profilaxis, 1074
β-endorfina, 412, 437
Endotelinas, 349-350
Enfermedad cardiovascular
  utilización de fármacos, 147-149
Enfermedad de Alzheimer, 227. *v.* Nootropos, Neuroprotectores
Enfermedad de Crohn, 779, 783
Enfermedad de Kawasaki, 370
Enfermedad de Paget, 977, 978
Enfermedad de Parkinson, 514
  farmacología, 514-523
Enfermedad de Raynaud, 697
Enfermedad del sueño, 313
Enfermedad inflamatoria intestinal, 779, 783
Enfermedad respiratoria. *v.* Asma
  utilización de fármacos, 149-150
Enfermedad reumática, modificadores, 381-386
Enfermedad tromboembólica
  arterial, 810-811
  venosa, 809-810
Enflurano, 484-487
Enoxacino, 1145-1151
Enoxaparina, 795
Enoximona, 625
Ensayos clínicos, 187-190
Enterobacter
  antibióticos de elección, 1078
  profilaxis en cirugía, 1076
Enterococcus faecalis
  antibióticos de elección, 1078
  profilaxis en cirugía, 1076
Entocaprona, 239, 521
Enuresis nocturna, 559
Enzima convertidora de angiotensina, 343
  inhibidores, 346-347
Epalrestat, 941
Epicilina, 1088
Epilepsia, 489-491. *v.* Antiepilépticos
Epinina, 259
Epirrubicina, 1048-1050
Epoetinas, 988, 990
Epoprostenol, 33, 698, 700, 793
Epoxigenasa, 330
Eprosartán, 676
Eptastigmina, 596
Equilenina, 870
Equilina, 870
Equinocandinas, 1185
Equisetina, 1209
Ergobasina, 263, 265
  actividad uterina, 898
Ergocalciferol, 972
Ergotamina, 262, 263-265
  migraña, 324
Ergotamínicos
  embarazo, 114
  lactancia, 117
  migraña, 324
Ergotoxina, 263
Eritromicina, 1123-1129, 1265, 1268
  absorción y alimentos, 56
  actividad, 1125
  cinética, 1126
  citocromo P450, 168
  diarrea bacteriana, 753
  dosis, 1129
  embarazo, 115, 1068
  función hepática, 1073
  H. pylori, 776
  insuficiencia renal, 1070, 1072
  micobacterias, 1167-1168
  procinético, 740
  volumen de distribución, 63
Eritropoyetina, 988, 989-990
Escherichia coli
  antibióticos de elección, 1079
Escopolamina, 229-233
  aplicaciones, 233-234
  butilbromuro, 230
  cinetosis, 747,748
  primer paso, 53
  transdérmica, 1271
Eserina, 222
Esmolol, 267, 270, 664
Esparteína
  citocromo P450, 77
Espasticidad, 528-529
Especialidad farmacéutica, 1
Espectinomicina, 1142
  embarazo, 1068
  hemodiálisis, 137
Espiramicina, 1123, 1226, 1228. *v.* Macrólidos
  cinética, 1126
Espirapril, 676
Espironolactona, 819,824,1269
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
  hipertensión, 672-673
Esporotricosis, 1174
Esquizofrenia, 533-535
  tratamiento, 545-546
Estados de actividad, 16
Estanozolol, 880

Estatinas, 950-953
Estavudina, 1205-1206
  resistencias, 1203
Estearato de cinc, 1253
Esteroides
  en SNC, 429
Estibogluconato sódico, 1227
Estiripentol, 507
Estradiol, 870. *v.* Estrógenos
  anticoncepción, 886
  excreción biliar, 66
  primer paso, 53
  transdérmico, 1271
Estreñimiento, 753
Estreptocinasa, 805-807
  aplicaciones, 809-813
  embarazo, 114
Estreptomicina, 1107-1116
  anciano, 125
  dosis, 1114
  embarazo, 1068
  hemodiálisis, 137
  insuficiencia renal, 1070
  M. tuberculosis, 1164, 1166-1168
Estreptozotocina, 1040, 1044
Estricnina, 419
Estriol, 870
Estrofantina, 612
Estrógenos, 125, 870-874
  antagonistas, 874
  anticoncepción, 885-889
  aplicaciones, 873
  cáncer, 874, 1054
  colesterol, 955
  osteoporosis, 971, 976
  síntesis, 868
Estrógenos conjugados, 870, 873
Estrona, 870
Estudios de cohorte y caso control, 196
Etambutol, 1159, 1164
  embarazo, 1068
  hemodiálisis 137, 1072
  insuficiencia renal, 1070
  utilización, 1166-1168
Etamifilina, 714
Etanol, 574
  citocromo P450, 76, 168
  teratogenia, 108
  lactancia, 117
  interacciones, 169
  dependencia, 574-578
  relajación uterina, 900
  antiséptico, 1213
Etaverina, 698
Etclorvinol, 470, 475
Eterilato, 364, 369
Eterobarbo, 501, 507
Etidocaína, 295-300
Etidronato, 478
Etilcelulosa, 783
Etilestrenol, 880
Etilmorfina, 436
Etinilestradiol, 870-874
Etinilestradiol, anticoncepción, 885-888
Etinodiol, 876
Etionamida, 1165
  embarazo, 1068
  insuficiencia renal, 1070, 1072
  lepra, 1170
  utilización, 1166-1168
Etisterona, 876
Etodolaco, 375, 377
  COX, 357
Etofibrato, 954-955
Etomidato, 479, 483, 915
Etopósido, 1038
Etorfina, 436, 437
Etosuximida, 503-504
  embarazo, 114
  lactancia, 118
  utilización, 509-511
Etozolina, 819
Etrano. *v.* Enflurano
Etretinato, 991, 993-995, 1269
  teratogenia, 108
Eudagrit
  S, 782
  L, 782
Excreción biliar, 65
Excreción renal, 65
  interacciones
  embarazo, 112
  anciano, 124
  infancia, 120
  modificaciones patológicas, 131-138, 143, 148
Expansores plasmáticos, 831-834
Expectorantes, 723

F

Factor activador de plaquetas, 339-340
Factor de crecimiento tipo insulina, 857
Factor de necrosis tumoral, 351
  inmunoestimulador, 404
Factor estimulante de colonias de granulocitos, 351, 988. *v.* G-CSF
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, 351, 988. *v.* GM-CSF
Factores de crecimiento, 39, 430-431
  derivados de plaquetas, 431
  fibroblástico, 431
  hemopoyético, 988-990
  tipo insulina, 431, 857
Factores de transcripción, 41
Factores neuropoyéticos, 431
Factores neurotróficos, 39, 430
  depresión, 551
Factores transformantes del crecimiento, 431
Fadrazol, 875
Famciclovir, 1-192
  hemodiálisis, 1072
Famotidina, 313-314, 760-763
Famotidina, lactancia, 118
Famsulosina, 262
Fármaco
  absorción, 52-56
  definición, 1
  distribución, 57-64
  eliminación, 64-71
  excreción, 65-67
  factores fisiológicos, 107-128
  factores patológicos, 131-154
  interacciones, 165-176
  mecanismos de acción, 17-45
  metabolización, 73-85
  pautas de administración, 87-105
  reacciones adversas, 155
  receptores, 7-45
  respuestas a fármacos
    factores fisiológicos, 107-129
    factores patológicos, 131-154
Farmacocinética
  cinética no lineal, 98-100
  clínica, 50
  de absorción, 54-56
  de distribución, 60-63
  de eliminación, 67-70
  definición, 2,50
  modelos, 87-89
  pautas de administración, 87-100
Farmacodependencia, 565-590
  alucinógenos, 586
  cannabis, 580-581
  circuitos de premio, 566-567
  etanol, 574-578
  factores de riesgo, 569
  hipnótico-sedantes, 578
  inhalables, 579
  nicotina, 589
  opioides, 571-574
  psicoestimulantes, 584-586
  reforzamientos, 568
Farmacodinamia, 2
  interacciones, 168-176
Farmacoeconomía, 3, 199-201
Farmacoepidemiología, 3, 190-199
Farmacogenética, 126-127
  reacciones adversas, 158-160
Farmacología
  áreas de estudio, 1-2
  concepto, 1
  objetivos, 1
Farmacología clínica, 177-202
  áreas de actividad, 177
  definición, 177
Farmacometría, 2
Farmacovigilancia, 191, 196-199
  estudios, 196
Fases de ensayo clínico. 187-188
Fedotozina, 740
Felbamato, 505
  citocromo P450, 168
Felodipino, 637-646
  citocromo P450, 168
  insuficiencia cardiaca, 627, 633

Felodipino, angina, 693
Fenamatos, 379, 900
Fenazopiridina, 370
Fenciclidina, 587
Fenelzina, 559
Feneticilina, 1085, 1088
Fenfluramina, 958-960
Fenformina
  citocromo P450, 77
Fenilbutazona
  citocromo P450, 168
  gota, 965
  lactancia, 117, 119
  unión a proteínas, 57, 58
β-feniletilamina, 239
3-Fenilpropargilamina, 274
Fenfluramina, 247, 323, 958
Fenilbutazona, 372, 373
Fenilefrina, 242, 250
  estructura, 247
Fenilpropanolamina, 247, 250
Fenindamina, 310
Fenindiona, 799. *v.* Anticoagulantes orales
  lactancia, 117, 118
Feniramina, 210
Fenitoína
  absorción y alimentos, 56
  anciano, 125
  aplicaciones, 500-501, 509-511
  cinética, 99, 499
  citocromo P450, 168
  embarazo, 111, 112
  en hepatopatía, 141, 143, 147
  interacciones, 169, 174, 500
  lactancia, 117, 118
  metabolismo, 69
  unión a proteínas, 57, 58
  volumen de distribución, 63
Fenobarbital, 501-503
  anciano, 125
  citocromo P450, 168
  embarazo, 111, 112
  fracción de extracción, 69
  hemodiálisis, 137
  hepatopatía, 143
  interacciones, 174, 502
  lactancia, 117, 118
  unión a proteínas, 57
  utilización clínica, 502-503, 509-511
Fenofibrato, 954-955
Fenol, 1216
Fenoldopam, 257, 259
Fenolftaleína, 755
  lactancia, 117
Fenopiridina, 436
Fenoprofeno, 373, 374. *v.* AINE
Fenoterol, 247, 251, 252, 709
  relajante uterino, 898
Fenotiazinas, 542. *v.* Antipsicóticos
  embarazo, 111, 114
  interacciones, 169
Fenoxazolina, 250
Fenoxibenzamina, 262, 274, 698-699
Fenprocumón, 799, 801
Fenproporex, 958
Fentanilo, 436, 446-447
  anestesia, 479-481
  transdérmico, 1271
Fentermina, 958-960
Fentiazaco, 375
Fenticonazol, 1183
Fentolamina, 262, 263
  aplicaciones, 265
Fentonio, 230
Fibrinólisis, 787, 804-805
Fibrosis quística, 726-727
  terapia génica, 1286
Fiebre 334
  AINE 358-359
  terapéutica 370, 371
Fiebre reumática
  profilaxis, 1074
Filgrastim, 352, 988-989
Filtración, 50
Finasterida, 265, 884, 1054
Fisiogel, 833
Fisostigmina, 222
  aplicaciones, 226
Fitonadiona, 996
Flecainida, 660, 663
  citocromo P450, 168
  lactancia, 118
Fleroxacino, 1145-1151
Flestolol, 664
Floctafenina, 379
Floxuridina, 1029, 1030-1031
Flubendazol, 1239
Flucitosina, 1184
  embarazo, 1068
  insuficiencia renal, 1070, 1072
Fluclorolona, 904, 1264
Flucloxacilina, 1088
Fluconazol, 1173, 1182-1183
  citocromo P450, 168
  embarazo, 1068
  insuficiencia renal, 1070, 1072
Fludarabina, 1032, 1033
Fludrocortisona, 903, 904 912-913
  hipotensión ortostática, 701
Fludroxicortida, 904, 1264
Flufenazina, 534, 541. *v.* Antipsicóticos
  citocromo P450, 77
Flumaquina, 1146
Flumazenilo, 464
Flumetasona, 904, 1264
Flunarizina, 312, 600, 698
  migraña, 325
  vértigos, 747, 748
Flunisólida, 711
Flunitrazepam, 455-462
  hipnótico, 471-475
Fluocinolona, 904, 1264
Fluocinónido, 904, 1264
Fluocortina, 904, 1264
Fluocortolona, 904, 1264
Fluorocitosina, 137
Fluorquinolonas, 1145-1151, 1268. *v.* Quinolonas
  embarazo, 1068
  interacciones, 170
5-Fluorouracilo, 1029-1030
  absorción y alimentos, 56
  excreción biliar, 66
  primer paso, 53, 99
  queratosis, 1267
Fluoruros, 979
Fluoxetina, 323
  agresión, 603
  apetito, 959
  citocromo P450, 168
  depresión, 553-559
  embarazo, 114
  lactancia, 118
Fluoximesterona, 880
Flupamesona, 904, 1264
Fluparoxán, 262, 265, 266
Fluprednideno, 904, 1264
Fluprednisolona, 904
Flurazepam, 455-464
  hipnótico, 471-475
Flurbiprofeno, 373, 375
  antiplaquetario, 790
  lactancia, 119
  unión a proteinas, 57, 58
Fluritromicina, 1125. *v.* Macrólidos
Flutamida, 883-884, 1054
Fluvastatina, 950-953
  citocromo P450, 168
Fluvoxamina, 323, 553-559
  agresión, 603
  citocromo P450, 168
Folatos, 984
Folcodina, 722
  lactancia, 118
Forbol, ésteres de, 36
Formaldehído, 1214
Formoterol, 251, 252, 709
Foscarnet, 1195-1196
  aplicaciones, 1191, 1196
  embarazo, 1069
  hemodiálisis, 1072
Fosfatidilserina, 599
Fosfenitoína, 508
Fosfolipasas,
  A_1, 35
  A, 35,38
  C, 35,36
  D, 38
Fosfomicina, 1143
Fosforamidón, 350
Fósforo, 969
Fosfosal, 364, 369
Fosinopril, 347, 627, 675, 676
Fotoquimioterapia, 1269-1270
Fracción de absorción, 53, 55
Fracción de cambio, 92
Fracción de extración hepática, 53, 68-69
Fradafibrán, 793

Francisella tularensis
antibióticos de elección, 1079
FSH. *v.* Hormona estimulante del folículo
Ftalilsulfatiazol, 1151
Ftorafur, 1029
β-Funaltrexamina, 437
Furazolidona, 1226
diarrea bacteriana, 753
embarazo, 1069
Furosemida, 819-822
absorción y alimentos, 56
embarazo, 112
fracción de extracción, 59
hipercalcemia, 977
hipertensión, 672-673
insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
lactancia, 118
unión a proteínas, 57, 58
Fusobacterium
antibióticos de elección, 1079

G

G-CSF, 352, 988-989
inmunoestimulador, 404
GABA
ansiedad, 454
epilepsia, 490
espasticidad, 528-529
receptores, 24-25, 457-458
transmisión en SNC, 417-418
Gabapentina, 505-506
Galantamina, 596
Galio, nitrato, 979
Gallamina, 221
Ganciclovir, 1192-1193
embarazo, 1069
insuficiencia renal, 1070, 1072
indicaciones, 1191, 1193
Gardnerella vaginalis
antibióticos de elección, 1079
Gastrina, 425, 757, 766
antagonistas, 767
Gastroparesia, 738
diabética, 941
Gelatinas, 833
GEM91, 1209
Gemcitabina, 1029, 1032
Gemfibrócilo, 954-955
Gemeprost, 897
Genes. *v*. Farmacogenética
de acción inmediata, 41-42
de acción tardía, 41
regulados por hormonas tiroideas, 920
terapia génica, 1273-1291
Gentamicina, 1107-1116
actividad, 1111
dosis, 1114
embarazo, 112
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137, 1072
insuficiencia renal, 1070
Gepirona, 320, 465
Gestágenos, 875-879
antagonistas, 879
anticoncepción, 885-888
aplicaciones, 878-879
cáncer, 879, 1054
síntesis, 868
Gestodeno, 876, 878
anticoncepción, 886
GHRP-6, 860
Giardiasis, 1226
Gingko biloba, 598
Ginkgólido, 340
Glafenina, 379
Glaucina, 722
Glaucoma
adrenérgicos, 255
colinérgicos, 226
β-bloqueantes, 227, 269, 273
acetazolamida, 827
Glibenclamida, 935, 938
unión a proteínas, 57, 58
Glibornurida, 935-938
Glicerol, 754,829
yodado, 722
Glicina, 418-419
receptores, 25
Glicazida, 935-938
Glimeprida, 935-938
Glipentida, 935-938
Glipizida, 935-938
Gliquidona, 935-938
Glucagón, 942
Glucametazina, 375
Glucocorticoides, 901-912
aplicaciones, 909-912
artritis reumatoidea, 911
asma bronquial, 711-713
cáncer, 1054
enfermedad inflamatoria intestinal, 783
fibrosis quística, 727
inmunodepresión, 400
naturales y sintéticos, 904
perfil farmacológico, 905
terapéutica alternante, 912
uso tópico, 1262-1265
vómito, 747
Glucopéptidos, 1116-1120
dosis, 1120
Glucopirrolato, 233
α-Glucoproteína, 57,64
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 127, 159
Glucósidos digitálicos, 612-621
Glucuronidación, 78-79
glucurónidos, 79
Glutamato
antagonistas, 601
epilepsia, 490
neuroprotección, 599-601
neurotransmisión central, 419-420
receptores, 25-26, 420
Gluturaldehído, 1214
Glutatión, 80
conjugación, 80
Glutetimida, 470
GM-CSF, 351,352, 989
inmunoestimulador, 404
GMP cíclico, 38, 687-688
Gonadotropina coriónica, 845, 847-849
infertilidad, 855
Gonadotropina menopáusica humana, 847
infertilidad, 855
Goserelina, 849-852
Gossypol, 889
GPSO193, 1209
GR113808, 318
GR127935, 318
Granisetrón, 322, 744-747
Grasas dérmicas, 1253
Griseofulvina, 1173,1179-1,180,1268
absorción y alimentos, 56
embarazo, 1068
GRK, 44, 240, 246
GRP, 428
GTPasa, 32
Guaifenesina, 725
Guaimesal, 722, 723
Guanabenzo, 242, 251, 678
Guanadrel, 681
Guanetidina, 274, 681, 698, 699
Guanfacina, 251, 678
Guanililciclasa
óxido nítrico, 338
receptores asociados, 18, 38-39
Guanoxán
citocromo P450, 77
Gusperimus, 402

H

Habituación, 566
Haemophilus ducreyi
antibióticos de elección, 1079
Haemophilus influenzae
antibióticos de elección, 1079
Halcinónido, 904, 1264
Halofantrina, 1234
Halometasona, 904, 1264
Haloperidol, 534, 536, 541, 542, 543. *v.* Antipsicóticos
agresión, 603
balismo, 525
citocromo P450, 168
coreas, 524
distonías, 526
embarazo, 115
Gilles de la Tourette, 527
lactancia, 118
manía, 562
vómito, 744-746
Haloprogina, 1185
Halotano, 484-487
anciano, 125

Harmalina, 587
Harmalol, 587
Harmina, 587
Helicobacter pylori, 756, 759
  erradicación, 775-776
Helmintos, 1239-1245
Hemacel, 833
Hemicolinio, 213, 279, 291
Hemodiálisis, 67
  fármacos dializables, 137
Hemorragia digestiva, 775
Hemostasia, 787
Heparinas, 795-799
  aplicaciones, 809-813
  bajo peso molecular, 795, 796, 797, 799
  dosificación, 798-799
  embarazo, 115
  lactancia, 118
  no fraccionada, 795, 796, 797, 799
  unión a proteinas, 58
Heparinoides, 804
Hepatotoxicidad, 144-146
Hepoxilinas, 330
Heroína, 436, 444-445
  dependencia, 571-574
  lactancia, 119
Herpes simple
  antibióticos de elección, 1081, 1191
Hetacilina, 1088
5-HETE, 329
Hexaclorofeno, 1217
Hexametonio, 291
Hexarelina, 860
Hexilresorcinol, 1217
Hexoprenalina, 247, 251, 252, 709
  relajante uterino, 898
Hidralazina, 627, 629, 680
  absorción y alimentos, 56
  embarazo, 114
  lactancia, 118
  primer paso, 53, 99
Hidrato de cloral, 470, 475
Hidroclorotiazida, 819, 822-824
  absorción y alimentos, 56
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Hidrocortisona, 904, 1264. *v.* Cortisol
  asma bronquial, 711
  colitis ulcerosa, 783
  excreción biliar, 66
Hidroflumetiazida, 822.824
Hidrólisis de fármacos, 78
Hidroquinona, 1261
Hidroxicloroquina
  embarazo, 1069
Hidroxicobalamina, 986
8-Hidroxipropilaminotetralina, 318, 320
Hidróxido de aluminio, 768
Hidróxido de magnesio, 768
  embarazo, 114
6-Hidroxidopamina, 274
Hidroxietilalmidón, 832
Hidroxiprogesterona, 876
Hidroxistilbamidina, 1228
5-Hidroxitriptamina, 315-320. *v.* Serotonérgicos
  acciones, 317-320
  localización, 315
  receptores, 317-319
  síntesis y metabolismo, 315-317
  sistema entérico, 735
  transmisión SNC, 319, 413-414
5-Hidroxitriptófano, 323
  mioclonías, 527
Hidroxiurea, 1034
Hidroxizina, 310-312
  ansiedad, 466
Hierro, 981-983
  dextrano, 983
  embarazo, 115
  quelantes, 1015-1016
  intoxicación, 1010
  preparados, 982-983
Himbacina, 221, 229
Hiperactividad, síndrome de, 604-605
  psicoestimulantes, 605
  tricíclicos, 559
Hipercalcemia, 977, 978
Hiperplasia suprarrenal congénita, 910
Hipertensión arterial, 671
Hipertensión intracraneal, 828
Hipertermia maligna, 127
  anestésicos, 487
Hipertiroidismo
  β-bloqueantes, 273
Hipnóticos, 470-476
  aspectos negativos, 474
  anciano, 475
Hipocalcemia, 971
Hipoclorito sódico, 1216
Hipocolesterolemiantes. *v.* Hipolipoproteinemiantes
Hipoglucemia, 933
Hipoglucemiantes orales, 935-938
  embarazo, 115
  hepatopatía, 147
  interacciones, 175
Hipogonadismo
  femenino, 873
  masculino, 882
Hipolipoproteinemiantes, 945-956
  abordaje terapéutico, 948
  ácido nicotínico, 953
  fibratos, 954
  inhibidores HMG-CoA reductasa, 950
  resinas cambia-iónicas, 949
Hipoparatiroidismo, 975
Hipotiroidismo, 921-922
Hirudina, 804
Hirugén, 804
Hirulog, 804
Histamina, 305-315
  acciones, 309
  agonistas, 309
  antagonistas
Histamina, antagonistas, H_1, 310-313
  H_2, 313-315, 760-763
  en el SNC, 416-417
  inhibidores liberación, 314-315
  liberación, 306-308
  mucosa gástrica, 757-758
  receptores, 308
  vías respiratorias, 707
Histoplasmosis, 1174
Historelina, 849
Hoe140, 349
Homatropina, 229, 234
  metilbromuro, 230, 233
  vértigos, 747, 748
Homoharringtonina, 1053
Hormona adrenocorticotropa, 845. *v.* ACTH
Hormona antidiurética. *v.* Vasopresina
Hormona del crecimiento, 845, 857-860
  factores inhibidores, 861-863
  factores liberadores, 860
Hormona estimulante del folículo, 845, 847-849
  infertilidad, 855
Hormona liberadora de GH, 845
Hormona liberadora de gonadotropinas, 845, 849-852
Hormona liberadora de tirotropina, 845, 863-864
Hormona luteinizante, 845, 847-849
Hormona paratiroidea, 969, 972
Hormonas tímicas, 406
5-HPETE, 329

I

Ibogaína, 587
Ibopamina, 259, 627, 633
Ibuprofeno, 373-374. *v.* AINE
  citocromo P450, 168
  COX, 357
  embarazo, 114
  fibrosis quística, 727
  lactancia, 119
  migraña, 324
  unión a proteínas, 57, 58
  volumen de distribución, 63
ICAM-1, 359-360
Icatibant, 349
ICI-118551, 267
ICI-204219, 336
Idarrubicina, 1048
Idoxuridina, 1194
IDRA21, 601
IECA. *v.* Inhibidores enzima convertidora angiotensina
Ifetrobán, 790, 793
Ifosfamida, 1039, 1042
IL-1, 351, 352, 906
  fiebre, 358
IL-2, 351, 352, 906
  inmunidad, 390, 404

IL-2, cáncer, 1056
IL-3, 351, 352, 404, 907
IL-4, 351, 352, 907
  inmunidad, 390, 404
IL-5, 351, 352
  inmunidad, 390
IL-6, 906
  fiebre, 358
  inmunidad, 390, 406
IL-7, 352, 404
IL-8, 351
IL-9, 352
IL-10, 352
  inmunidad, 390
IL-11, 404
IL-12, 390
Ileo paralítico, 226
Iloprost, 698, 700, 790, 793
Imetit, 309
Imidazenilo, 460
Imidazobenzepinas, 460
Imidazolina, receptores, 680
Imidazopirimidinas, 460
Imidazoquinolinas, 460
Imiloxán, 262, 263
Imipenem, 1088
  actividad, 1096
  dosis, 1100
  embarazo, 1068
  insuficiencia renal, 1070, 1072
  micobacterias, 1168
Imipramina, 552
  agresión, 603
  citocromo P450, 77, 168
  depresión, 552-559
  inhibición captación, 239, 274
  lactancia, 118
  primer paso, 53
  unión a proteinas, 58
Impromidina, 309
Indapamida, 819, 822-824
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Índice terapéutico, 156
  niveles séricos, 178
Indinavir, 1208
  resistencias, 1203
Indobufeno, 790
Indometazina, 375-376. *v.* AINE
  COX, 357
  excreción biliar, 66
  fracción de extracción, 69
  gota, 965
  lactancia, 117, 119
  unión a proteínas, 57, 58
  útero, 900
Indoprofeno
  absorción y alimentos, 56
Indoramina, 242, 262
  citocromo P450, 77
Infancia
  elección del fármaco, 121
Infancia, riesgo de toxicidad, 122
  utilización de fármacos, 119-123
Infarto de miocardio, 629, 632, 691, 692, 694, 811-812
Infertilidad, 855-857
Infiltración, 299
  anestésicos, 209
  glucocorticoides, 911
Inflamación
  AINE, 359-360
  corticoides, 906-907
  eicosanoides, 331
Influenza A
  antibióticos de elección, 1081, 1191
Información sobre medicamentos, 185-187
Infusión intravenosa, 92, 94
Inhalables, dependencia, 579
Inhaladores, 710, 712
Inhibición de enzimas, 44-45
Inhibidores de α-glucosidasas, 939-940
Inhibidores de β-lactamasas, 1094
Inhibidores de topoisomerasas en células eucariotas, 1036-1038, 1048-1050
  en bacterias, 1146
Inhibidores de la aldosa-reductasa, 940-941
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, 819, 827
Inhibidores de la aromatasa, 875, 1054
Inhibidores de la colinesterasa, 222.227
  acciones, 223-224
  antagonismo paralizantes, 282
  enfermedad de Alzheimer, 594-597
  laxantes, 755
  mecanismo, 223
  reacciones adversas, 224-225
  tratamiento intoxicación, 225
Inhibidores de la COMT, 521-522
Inhibidores de la enzima convertidora, 346-347
  diabetes mellitus, 941
  embarazo, 114
  hipertensión arterial, 674-675, 682
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 630-632
  interacciones, 170
  lactancia, 118
Inhibidores de la H^+/K^+-ATPasa, 763-766, 773-774
Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, 950-953
Inhibidores de la MAO
  enfermedad de Parkinson, 520
  hepatopatía, 147
  interacciones, 173
  lactancia, 118
Inhibidores de la proteasa, 1207-1209
Inhibidores de la 5-reductasa, 884, 1054
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 550, 553-559
  interacciones, 174
  agresión, 603
Inhibidores de la transcriptasa inversa, 1199-1206
Inmunodeficiencia adquirida
  antibióticos de elección, 1209-1210
Inmunodepresores, 391-402
Inmunidad, mecanismos, 389-391
Inmunoestimuladores, 402-406
Inmunoglobulinas
  inflamación, 360
  inmunidad, 389-390, 404
Inmunomoduladores, 1055-1057
Inmunotoxinas, 402
Inositoltrifosfato, 35
  receptor, 35, 37
Inotrópicos cardíacos, 611-625
Insomnio, 470
  jet lag, 470, 476
Insuficiencia cardíaca, 609-636
  β-bloqueantes, 272, 633-634
  diuréticos, 634-636
  glucósidos digitálicos, 618-619
  inhibidores fosfodiesterasa, 625-626
  posibilidades terapéuticas, 611
  simpatomiméticos, 622-625
  vasodilatadores, 627-633
Insuficiencia coronaria, 685, 694
  terapéutica antitrombótica, 811-812
Insuficiencia hepática, 138-147
  ajuste de dosis, 146
Insuficiencia renal, 131-138
Insuficiencia suprarrenal, 909-910
Insuficiencia vascular, 697
Insulina, 928-935
  embarazo, 115
  lactancia, 119
  lis-pro, 932, 935
  nuevos análogos, 932, 935
  receptor, 929-930
  tipos y formas, 931-933
Integrinas, 359
Interacciones
  agonistas y antagonistas, 12-15
  detección y prevención, 166
  entre fármacos, 165-176
  fármaco y receptor, 8-10
  tipos y mecanismos, 166
Interferones, 351-352
  cáncer, 1055-1056
  fiebre, 358
  inmunidad, 390, 391, 403-404
  virasis, 1197-1199
Interferón α, 403-404, 1197
Interferón β, 403-404, 1199
Interferón γ, 1197
Interleucinas, 350-351, 1056
Intervalo diana, 180
Intervalo terapéutico, 180
Intoxicación infantil, 122
Ipecacuana, 748
Ipratopio, 230, 233, 718, 722
  embarazo, 119
Iprindol, 550, 553-559
Iproniazida, 559

Ipsalozina, 782
Ipsapirona, 320, 465, 561
Irbesartán, 627, 676
Irinotecán, 1037
Irloxacino, 1146
Isocarboxazida, 559
Isoetarina, 247, 251, 252, 709
Isoflurano, 484-487
Isoflurofato, 223, 227
Isoniazida, 1159. 1,161-1162
  absorción y alimentos, 56
  acetilación, 126
  anciano, 125
  citocromo P450, 168
  embarazo, 1058
  hemodiálisis, 137
  hepatopatía, 143, 1043
  insuficiencia renal, 1070
  interacciones, 170
  resistencia, 1160-1161
  utilización, 1166-1168
Isoprenalina, 240, 709
  acciones, 249
  estructura, 247
  primer paso, 53
Isoprinosina, 406
Isopropamina, 233
Isopropilcatecol, 1261
Isosorbida. *v.* Dinitrato y mononitrato de isosorbida
  osmótico, 826
Isosporiasis, 1226
Isotretinoína, 991, 993-995
  cáncer, 1053
  embarazo, 108, 115
Isoxazolilpenicilinas, 1085, 1088
Isoxuprina, 698
Ispágula, 754
Isradipino, 637-646
Itraconazol, 1173, 1183
  citocromo P450, 168
  embarazo, 1068
Ivermectina, 1243

J

JO1754, 740
Josamicina, 1123-1129
  actividad, 1125
  cinética, 1126
  dosis, 1129

K

Kadsurenona, 340
Kanamicina
  hemodiálisis, 137
  insuficiencia renal, 1070
  micobacterias, 1166-1168
Ketamina, 479, 482
  primer paso, 53
Ketanserina, 262, 318, 321
Ketazolam, 455-462
Ketociclazocina, 436
Ketoconazol, 915, 1173, 1181-1182, 1268
  absorción y alimentos, 56
  citocromo P450, 168
  en hepatopatía, 1073
  insuficiencia renal, 1071
Ketoprofeno, 373, 374. *v.* AINE
  COX, 357
  lactancia, 119
  unión a proteínas, 57, 58
Ketorolaco, 375, 376-377
  COX, 357
  lactancia, 119
Ketotifeno, 315, 719
Klebsiella exytoca
  antibióticos de elección, 1079
Klebsiella pneumoniae
  antibióticos de elección, 1079
Krestin, 405

L

L365.360, 767
L629.429, 860
L689.660, 220, 221
Labetalol, 262, 265, 267
  absorción y alimentos, 56
  hipertensión, 674, 682
  lactancia, 118
  metabolismo, 66
  primer paso, 53
β-Lactamasas, 1093-1094
  inhibidores, 1094
β-Lactámicos, 1085-1106
  aplicaciones, 1101-1105, 1268
  clasificación, 1088
  dosificación, 1100
  elección, 1078-1081
  farmacocinética, 1096-1099
  mecanismos, 1091
  reacciones adversas, 1099-1101
  resistencias, 1092
Lactancia
  utilización de fármacos, 115-119
  valoración de riesgo, 117
Lactitiol, 754
Lactulosa, 754
Lamivudina, 1206
  embarazo, 1069
  resistencias, 1203
Lamotrigina, 506
  interacciones, 175
Lanreótida, 862-863
Lansoprazol, 763-766, 776
Laxantes, 754-756
  anciano, 125
  embarazo, 114
  lactancia, 117, 118
  pautas, 755
Leche, excreción, 56. *v.* Lactancia
  paso de fármacos, 115-116
Leflunomida, 402
Legionella pneumophila
  antibióticos de elección, 1079
Leishmaniasis, 1226-1228
Lentinán, 405, 1055
Lepra, 1169-1171
Leptospira
  antibióticos de elección, 1080
Leu-encefalina, 412, 427, 437
Leucotrienos, 327, 329
  inflamación, 360
Leucovorina, 988
Leuprorelina, 849, 852
Levalorfán, 436
Levamisol, 405, 1055
Levanolol, 273
Levocabastina, 310
Levodopa, 515-518
  absorción y alimentos, 56, 516
  anciano, 125
  distonías, 527
  utilización, 518
Levodropropizina, 722
Levofloxacino, 1145-1151
Levomepromazina, 543
  analgesia, 547
Levonantrodol, 744, 747
Levonorgestrel, 876, 878
  anticoncepción, 886
Levopropoxifeno, 722
Levorfán, 436
Levotiroxina, 921
  embarazo, 115
LH. *v.* Hormona luteinizante
Lidamidina, 752
Lidocaína, 660, 661-662
  anestesia local, 295-300
  citocromo P450, 168
  embarazo, 114
  en hepatopatía, 141, 143, 147
  fracción de extracción, 69
  lactancia, 118, 119
  metabolismo, 69
  primer paso, 53
Lincomicina, 1138-1141
  hepatopatía, 143
Lincosamidas, 1138-1141
  actividad, 1138-1139
  aplicaciones, 1140-1141
Lindano, 1246
  embarazo, 1059
Linestrenol, 877, 878
  anticoncepción, 886
Linfocinas, 350
Linfotactina, 351
Liotironina, 921
  embarazo, 115
Lipasa pancreática, 777
Lipocortina, 906
Lipoproteínas, 945-948
Liposomas, 52, 1255

Liposomas, anfotericina B, 1188
vectores génicos, 1281
Lipotropinas, 845
Lipoxigenasa, 329-330
Lipoxinas, 327, 329, 330
Lipresina, 891, 892-894
Lipstatina, 960
Lisinopril, 346, 629, 632, 676
Listeria monocytogenes
antibióticos de elección, 1078
Lisurida, 259, 263
parkinson, 518-520
distonías, 527
inhibición prolactina, 853
Litiasis biliar, 777
Litio, 561-562
absorción y alimentos, 56
anciano, 125
conductas anormales, 603, 604
distonías, 527
embarazo, 111, 112
fosfoinositidos, 36
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137
hipertiroidismo, 920
lactancia, 117, 118
teratogenia, 108
unión a proteínas, 57
Lobelina, 290
Lobucavir, 1196
Lociones, 1255
Locus *Ahr*, 82
Lofepramina, 552
Lomefloxacino, 1145-1151
Lomustina, 1040, 1043-1044
Lonidamina, 889
Loperamida, 436, 751
embarazo, 114
lactancia, 118
Loracarbef, 1100
Loratadina, 310-312
Lorazepam, 455-462
anestesia, 482
en hepatopatía, 141
epilepsia, 504
unión a proteçinas, 58
vómito, 744, 747
Lormetazepam, 455-462
Lorcainida
primer paso, 53
Lornoxicam, 378
Losartán, 347
insuficiencia cardíaca, 627, 629, 632
hipertensión arterial, 675-676
Lovastatina, 950-953
citocromo P450, 168
Loverida, 1207
Loxapina, 534
Loxiglumida, 740
LSD-25, 262, 263, 587-588
LTP *v.* Potenciación a largo plazo
Lutrelina, 849
LY 191704, 885
LY 215490, 601
LY 231617, 601
LY 267108

M

Macrólidos, 1123-1129
resistencia, 1123-1124
actividad, 1124-1125
farmacocinética, 1125
aplicaciones, 1128-1129
dosis, 1129
Mafénido, acetato, 1151, 1218
Magaldrato, 769
Magnesio, sales de
laxantes, 754
antiácidos, 768-769
sulfato, 899
Malaria, 1230-1237
actividad terapéutica, 1230-1231, 1234
Manitol, 826
edulcorante, 941
MAO. *v.* Monoamino-oxidasas
Maprotilina, 553-559
Masoprocol, 1267
Mazindol, 958-960
McNA 343, 220, 221
MDA, 585
MDE, 585
MDMA, 585
Mebendazol, 1239-1240
absorción y alimentos, 56
embarazo, 1069
Mebeverina, 741
Mebutizida, 819
Mecamilamina, 290, 291
Mecilinam, 1085, 1088
actividad, 1095
Meclizina
embarazo, 114
vértigos, 747, 748
Mecloretamina, 1039, 1043
Meclozina, 210
Medazepam, 455-464
Medetomidina, 251
Mediadores celulares, 305-353
Medicamento
bien social, 3, 199
consumo, 194
coste, 199
definición, 1
esencial, 4
huérfano, 4
información sobre, 185-187
riesgo, 193
utilización, 190, 195
Medroxalol, 262
Medroxiprogesterona, 876
anticoncepción, 886
Mefenitrina
citocromo P450, 168
Mefenorex, 958-960
Mefloquina, 1233-1234
Mefobarbital, 501
Megestrol, 876
Melanotropinas, 845
Melarsoprol, 1229
Meropenem, 1088
actividad, 1096
dosis, 1100
Melatonina, 317
en SNC, 430
sueño, 475-476
Melfalán, 1039, 1043
Melitraceno, 552
Meloxicam, 357, 378, 379
COX, 357, 379
Menadiona, 996
Menaquinonas, 996
Meningitis
profilaxis, 1074
Mepiramina, 310
Mepivacaína, 295-300
Meprobamato, 455
hemodiálisis, 137
hepatopatía, 143
lactancia, 117, 118
Meprotixol, 722
Meptazinol, 436
Mequitazina, 310, 315
Merbromina, 1217
6-Mercaptopurina, 1032-1033
primer paso, 53
Mercurio, 1010-1011
Mesalazina, 779-783
embarazo, 114
Mescalina, 587
Mestranol, 870-874
anticoncepción, 885-888
Mesulergina, 318, 853
Met-encefalina, 412, 427, 437
Metaanálisis, 196
Metabolismo de fármacos, 73-85
anciano, 124
embarazo, 112
fases I y II, 73
inducción, 81-84
infancia, 120-121
inhibición, 84-85
insuficiencia hepática
interacciones, 167-168
metabolitos, cinética, 96
modificaciones, 80
factores fisiológicos, 80-81
factores genéticos, 81
factores patológicos, 132, 140-143, 148
Metabolito activo, 73, 84
cinética, 96
curso de los efectos, 102
eliminación renal, 132
Metaciclina, 1131
Metacolina, 220
Metacualona, 470, 475
Metadona, 436, 445-446. *v.* Opioides

Metadona, lactancia, 117, 119
interacciones, 169
dependencia, 574
tos, 722
Metales, toxicología, 1007-1016
Metamizol, 372-373, 741
lactancia, 119
Metampicilina, 1088
Metanfetamina, 247, 253, 582-585
Metantelina, 233
Metaraminol, 247, 253
Metarbital, 501
Metenamina
embarazo, 1068
función renal, 1071
Meterelina, 849
Metescopolamina, bromuro, 230, 233, 741
Metformina, 938-939
Metiapina, 534
Meticilina, 1085, 1088
dosis, 1100
insuficiencia renal, 1071
Metilación, reacciones de, 80
Metilcelulosa, 754
embarazo, 114
Metilcobalamina, 986
Metildopa, 251, 273, 274
anciano, 125
embarazo, 114
hemodiálisis, 137
hipertensión arterial, 679
lactancia, 118
Metilenodioxianfetaminas, 585
Metilergobasina, 263, 265
actividad uterina, 898
Metilescopolamina, 741
Metil-éter-butiléter, 779
Metilfenidato, 253
conducta hiperactiva, 605
primer paso, 53
α-Metilhistamina, 309
2-Metilhistamina, 309
4-(5)-Metilhistamina, 309
α-Metilhistidina, 305
2-Metil-5-HT, 318
α-Metil-5-HT, 318
3-Metilisoprenalina, 274
α-Metil-m-tirosina, 274
Metilprednisolona, 903, 904, 905
colitis ulcerosa, 783
uso tópico, 1264
vómitos, 744, 747
α-Metilpropranolol, 267
Metiltestosterona, 879
α-Metiltirosina, 273
5-Metiluradipilo, 242
Metilxantinas, 713-718, 729
Metimazol, 923-924
embarazo, 115
lactancia, 119
Metirapona, 914
Metisergida, 322, 325
Metixeno, 522
Metoclopramida, 736-737
embarazo, 114
lactancia, 118
vómitos, 744-745
Metolazona, 673, 822-824
Metopimazina, 534, 745, 746
Metoprolol, 267-273
absorción y alimentos, 56
angina, 692
embarazo, 112
en hepatopatías, 141,
hemodiálisis, 137
hipertensión, 673-674
lactancia, 118
migraña, 325
primer paso, 53
Metrofamida, 412
Metotrexato, 1025-1029, 1268
artritis reumatoidea, 385
embarazo, 115
hemodiálisis, 137
inmunodepresión, 399
rescate, 1027, 1028
Metoxaleno, 1270
Metoxamina, 242, 250
estructura, 247
Metoxiflurano, 484
Metoxi-idazoxán, 242, 262
Metrifonato, 1245
Metripranolol, 273
Metroctamina, 229
Metronidazol, 1224-1225, 1226, 1227, 1228
citocromo P450, 168,
embarazo, 114, 1068
excreción biliar, 66
función hepática, 1073
H. pylori, 776
hemodiálisis, 137, 1072
insuficiencia renal, 1071
lactancia, 117
rosácea, 1265
Mexiletina, 660, 662
citocromo P450, 77
Mezlocilina, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
función hepática, 1073
insuficiencia renal, 137, 1071, 1072
Mianserina, 323, 553-559
Miastenia grave, 226
Micobacterias, 1159-1171
resistencias, 1160-1161
sensibilidad a antibióticos, 1167-1169
Micofenolato mofetilo, 392, 398-399
Miconazol, 1173, 1182
citocromo, P450, 168
embarazo, 1068
Micoplasma pneumoniae
antibióticos de elección, 1080
Micosis, 1173, 1174, 1176
Midaglizol, 262, 263, 266
Midazolam, 455-464
Midazolam, anestesia, 479, 482
citocromo P450, 168
hipnótico, 471-475
interacciones, 173
Midodrina, 250, 701
Mifepristona, 877, 879
Migraña, 323-325
Milnaciprán, 553
Miloxacino, 1146
Milrinona, 625
Minaprina, 77
Mineralocorticoides, 912-913
síntesis, 901902
Minociclina, 1131-1135
farmacocinética, 1132
micobacterias, 1168
Minoxidilo, 627, 681
alopecia, 1267
hemodiálisis, 137
volumen de distribución
Miocardiopatía obstructiva, 273
MIP-1α, 351
Miristicina, 587
Mirtazepina, 262, 265, 266
Mitomicina C, 1052
Mitoxantrona, 1051
Misoprostol, 335
embarazo, 114
inmunidad, 402
úlcera por AINE, 362, 772, 774
Mitotano, 914, 1054
Mitramicina, 978
Mivacurio, 280-285, 287-289
Mizoribina, 399
MK386, 685
MK0571, 336
MK801. *v.* Dizocilpina
MK0886, 336
MKC-422, 1207
6-MNA, 357
COX, 357
Moclobemida, 239, 274
depresión, 559-561
Modelos compartimentales, 60
constantes de disposición, 68
Modelos farmacocinéticos, 87
Moexipril, 347
Molgramostim, 988
Molsidomina, 694
Mometasona, 904, 1264
Mometazina, 522
Monitorización de fármacos, 177-183
fármacos monitorizados, 181
indicaciones, 180
informe, 183
Monoamino-oxidasas
inactivación catecolaminas, 238, 256
inhibidores, 239, 274, 559-561
tipos, 239
Monobactámicos, 1086, 1088
reacciones adversas
Monocinas, 350
5-Mononitrato de isosorbida, 687-691

5-Mononitrato de isosorbida, insuficiencia cardíaca, 627-629
Moraxella catarrhalis
antibióticos de elección, 1078
Morfina, 435, 440-444
anciano, 125
anestesia, 479, 480-481
aplicaciones, 449-452
embarazo, 114
en hepatopatía, 141, 147
fracción de extracción, 69
interacciones 169, 444
lactancia, 119
primer paso, 53
volumen de distribución, 63
Mostazas nitrogenadas, 1039
Motilina, 735
agonistas, 740
Moxalactam, 1088
embarazo, 112
hemodiálisis, 137
insuficiencia renal, 1070
interacciones, 169
Moxonidina, 680
Movimientos anormales, 513-514
MPTP, 515
Mucolíticos, 723
Mucormicosis, 1174
Mupirocina, 1141
Muramildipéptido, 405
Muromonab CD3, 401
Muscarina, 220, 291
Muscimol, 418, 587

N

Nabilona, 581, 744, 746
Nadolol, 267-273
agresión, 603
angina, 691-692
estructura, 267
lactancia, 118
migraña, 325
tirotoxicosis, 926
Nadroparina, 795
Nafarelina, 849
Nafcilina, 1085, 1088
bilis, 66
Naftidrofurilo, 598,699
Nalbufina, 436, 448
primer paso, 53
Nalorfina, 436
Naloxona, 436, 437, 449, 729
digestivo, 740
primer paso, 53
Naltrexona, 436, 437, 449
autolesión, 604
dependencia alcohólica, 578
primer paso, 53
Naltrindol, 437
NAME, 339
Namubetona, 379-380
Nandrolona, 880
Naproxeno, 373, 374. *v*. AINE
cox, 357
fracción de extracción, 69
lactancia, 119
migraña, 324
unión a proteínas, 57, 58
Naratriptán, 320
Narcolepsia, 256
Natamicina, 1173-1179
Nebulizadores, 711
Nedocromilo, 314-315, 718
Nefazodona, 553
Nefropatía analgésica, 362-363
Nefrotoxicidad, 133-135
Neisseria gonorrhoeae
antibióticos de elección, 1078
Neisseria meningitidis
antibióticos de elección, 1078
Nelfinavir, 1209
resistencias, 1203
Nematodos, 1239-1244
tratamiento, 1240
Neomicina, 1107
Neostigmina, 223, 739
primer paso, 53
aplicaciones, 226, 739
Netilmicina, 1107-1116
actividad, 1111
dosis, 1114
insuficiencia renal, 1070
hemodiálisis, 137, 1072
Neumocitosis, 1228
Neurocinina A, 424
Neurocinina B, 424
Neurolépticos. *v*. Antipsicóticos
anciano, 125
Neuroleptización, 546
Neuromedina B, 428
Neuropéptido , 424
Neuropéptido K, 424
Neuropéptido Y, 428
circulación cerebral, 432
Neuropéptidos, 420, 429
Neuroprotectores, 599
Neurotensina, 426
circulación cerebral, 432
Neurotransmisión
principios generales, 205, 409
sistema autónomo, 205-211
sistema entérico, 733-735
sistema nervioso central, 409-431
Neurotransmisores
liberación, 208
cotransmisión, 209-210
en SNC, 409
en S.N. entérico, 735
centro del vómito, 743
Neurotrofinas, 431
Nevirapina, 1206
resistencias, 1203
Nialamida, 559
Nicaraven, 601
Nicardipino, 637-646
angina, 693
migraña, 325
primer paso, 53
Nicergolina, 265, 598
Niclosamida, 1244
embarazo, 1069
Nicoclomato, 953, 954
Nicomicina Z, 1185
Nicotina, 588-590
actividad ganglionar, 290
chicles, 590
dependencia, 589
fracción de extracción, 69
parches dérmicos, 590, 1271
primer paso, 53
Nicotinamida, 1001
Nicotinato de xantinol, 699, 953, 954
Nicotinato de inositol, 699, 953, 954
Nicotinato de tocoferol, 954
Nifedipino, 637-646, 699
angina, 693
citocromo P450, 76
embarazo, 114
espasmo esofágico, 742
fracción de extracción, 69
primer paso, 53
unión a proteinas, 57
Nifurtimox, 1230
Niguldipino, 242
Nilidrina, 698
Nilutamida, 883-884, 1054
Nimesulida, 380
Nimodipino, 637-646, 699
migraña, 325
neuroprotección, 600
Niridazol, 1243
Nisoldipino, 637-646
angina, 693
insuficiencia cardiaca, 627, 633
Nistatina, 1173, 1179
embarazo, 1068
Nitrato de plata, 1218, 1267
Nitratos, 629, 687-691
Nitrazepan, 455-462
fracción de extracción, 69
Nitrendipino, 637-646
Nitrito de amilo, 687
Nitrofurantoína, 1156-1157
absorción de alimentos, 56
anciano, 125
embarazo, 111
función renal, 1071
hemodiálisis, 137
lactancia, 117
Nitroglicerina, 687-691, 698, 699, 742
fracción de extracción, 69
insuficiencia cardíaca, 627, 629-630
primer paso, 53
transdérmica, 1271
Nitrofurazona, 1219
Nitroprusiato, 339, 698, 699
insuficiencia cardíaca, 627-630

Nitroprusiato, hipertensión arterial, 680-681
Nitrosoureas, 1039, 1043-1044
Nivel estable, 92
Nivel plasmático
  relación con el efecto, 100-102
  monitorización, 178-183
Nizatidina, 313-314, 760-763
NMDA, 25, 26, 420, 490
N-metil-maleinimida, 213
NMMA, 339
NO-sintasa, 336-337
  inhibidores, 339
NOARG, 339
Nocardia
  antibióticos de elección, 1080
Nociceptina, 437
Nomegestrol, 877, 878
Nootropos, 593-599
Noradrenalina. *v*. Noradrenérgicos, Catecolaminas
  acciones farmacológicas, 249
  aplicaciones, 253-256
  estructura, 235, 247
  reacciones adversas, 250
Noradrenérgicos, sistemas
  acciones autonómicas, 206-207
  agonistas adrenérgicos, 246-253
  ansiedad, 454
  antagonistas adrenérgicos, 261-273
  circulación cerebral, 432
  depresión endógena, 550
  modificadores, 273-275
  organización en el SNC, 413-414
  organización periférica, 205
  receptores, 240-246
  sistema entérico, 735
  transmisión, 235-240
Norbinaltorfimina, 437
Nordiazepam, 461,462
Noretindrona, 876
Noretinodrel, 876
Noretisterona, 876, 878
Norfloxacino, 1145-1151
  cinética, 1148
  insuficiencia renal, 1070
Norgestrel, 878
  anticoncepción, 886
Norgestimato, 876
Nortriptilina, 552
  citocromo P450, 77, 168
  depresión, 552-559
  unión a proteínas, 58
  volumen de distribución, 63
Noscapina, 435, 722
  lactancia, 118
Notificación voluntaria, 196
Novatropina, 233
Novobiocina
  lactancia, 117
Noxiptilina, 552
Nutrición artificial, 834-842
  enteral, 835-840
Nutrición artificial, parenteral, 840-842
Nutrientes. *v*. Nutrición artificial

O

Obesidad, 255, 956-960
Obidoxima, 225
Octatropina, 233, 741
Octreótida, 861-863, 1054
  digestivo, 740, 752
Odds ratio, 193
Ofloxacino, 1145-1151
  insuficiencia renal, 1070, 1148
  función hepática, 1073
  micobacterias, 1166-1168
Oftalmía recién nacido
  profilaxis, 1074
OK432, 1058
Olanzapina, 534, 536, 541, 543, 544
Oleandomicina, 1123 *v*. Macrólidos
Olsalazina, 780, 782
Omeprazol, 763-766, 776
  citocromo P450, 168
Ondansetrón, 322, 744-747
OKT3. *v*. Muromonab
OKYO46, 336
Opioides, 435-452
  agonistas parciales, 448
  agonistas, 440-449
  agonistas-antagonistas mixtos, 448
  antagonistas, 449
  dependencia, 571-574
  embarazo, 111
  lactancia, 117, 119
  péptidos, 426, 437
  receptores, 436-440
  S.N. entérico, 735
  transporte intestinal, 750-752
Opipramol, 552
Orciprenalina, 247, 251, 252, 709
Orfenadrina, 522
Org31540, 804
Organofosforados, 223
  intoxicación, 225
Orlistat, 960
Oro, sales de, 382-383
  embarazo, 115
  lactancia, 117
Osteoartrosis
  AINE, 370
Osteodistrofia renal, 975
Osteoporosis, 971, 976, 977, 978
Otilonio, 741
Oxacilina, 1085, 1088
  insuficiencia renal, 1071
  actividad, 1095
Oxametazina, 375
Oxamniquina, 1245
  embarazo, 1059
Oxandrolona, 880
Oxaprozina, 373, 375
Oxatomida, 310
Oxazepam, 455-462
  hepatopatía, 141
  unión a proteínas, 57
Oxcarbazepina, 508
Oxetanocina G, 1197
Oxicams, 356, 378-379
  gota, 965
Oxicloroseno, 1216
Oxicodona, 436
Oxidaciones de fármacos, 74-78
Óxido de cinc, 1218, 1253
Óxido de etileno, 1214
Óxido nítrico, 336-339
  en SN entérico, 735
  en SNC, 430
  guanililciclasa, 39, 338, 688
Óxido nitroso. *v*. Protóxido de nitrógeno
Oxifenciclimina, 233
Oximetazolina, 242, 250
Oximorfona, 436
Oximetolona, 880
Oxiracetam, 597
Oxitetraciclina, 1131-1135
Oxitiamina, 999
Oxitocina, 891, 896-897
  SNC, 412, 428
Oxmetidina, 313-314
Oxotremorina, 220
Oxovinca, 598
Oxprenolol, 267-273, 692
  lactancia, 118

P

P170, 29, 1024, 1050
Paclitaxel, 1035-1036
PAF. *v*. Factor activador de plaquetas
Pamidronato, 978
Pancuronio, 280-285, 287-289
  anciano, 125
  hepatopatía, 147
Pantoprazol, 763-766
Papaverina, 435, 698, 699, 741
  primer paso, 53
Parabenos, 1217
Paracetamol, 370-372
  absorción y alimentos, 56
  cinética no lineal, 99
  citocromo P450, 168
  cox, 357
  embarazo, 114
  en hepatopatía, 141, 143, 147
  hemodiálisis, 137
  lactancia, 119
  metabolismo, 69
  migraña, 324
  toxicidad, 371
Paracloroanfetamina, 323
Paraclorofenilalanina, 323
Paraclorometaxilenol, 1217
Paracoccidioidomicosis, 1174
Parafina, 1253

Parametasona, 903, 904, 905
Paraoxón, 223
Parathormona, 972
Paratión, 223
Pargilina, 559
Paromomicina, 1107, 1225
  embarazo, 1069
Paroxetina, 323, 553-559
  apetito, 959
  citocromo P450, 77, 168
Parto, 895
Pasteurella multocida
  antibióticos de elección, 1079
Patología digestiva
  utilización de fármacos, 150
Patología endocrina
  utilización de fármacos, 152
Patología renal, 131-138
  ajuste de dosis, 135-138, 153-154
  criterios de utilización, 135
  diálisis, 137
  respuesta a los fármacos, 131-133
Pautas de administración, 87-105
  dosificación, 89-96
  modelos farmacocinéticos, 87-89
PCA50941, 646
Pefloxacino, 1145-1151
  función hepática, 1073
  insuficiencia renal, 1071
Pemolina, 605
Pempidina, 291
Penbutolol, 267-273, 692
Penciclovir, 1192
Penicilamina
  arsénico, 1009
  artritis reumatoide, 383-384
  cobre, 1010
  mercurio, 1011
  plomo, 1012
  quelante, 1015
Penicilina G, 1085, 1088
  actividad, 1095
  dosis, 1100
  hemodiálisis, 137, 1072
  insuficiencia renal, 1070
  unión a proteínas, 57
Penicilina G benzatina, 1085, 1088
  dosis, 1100
Penicilina G procaína, 1085, 1088
  dosis, 1100
Penicilina V, 1085, 1088
  absorción y alimentos, 56
  actividad, 1095
  dosis, 1100
Penicilinas, 1085
  anciano, 125
  aplicaciones, 1101-1106
  clasificación, 1088
  embarazo, 1068
  farmacocinética, 1097
  reacciones adversas, 1099
Pentafúsido, 1209
Pentametonio, 291
Pentamidina, 1227-1228, 1229
  embarazo, 1069
  neumocitosis, 1228
Pentazocina, 436, 438
  anciano, 125
  fracción de extracción, 69
  hemodiálisis, 137
  metabolismo, 69
  primer paso, 53
Pentolinio, 290, 291
Pentostatina, 1032, 1033
Pentoxifilina, 598, 700
Péptido intestinal vasoactivo, 425
  circulación cerebral, 432
  S.N. entérico, 735
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, 428
Peptostreptococuss,
  antibióticos de elección, 1078
Perfenazina, 534, 541, 543. *v*. Antipsicóticos
  balismo, 525
  citocromo P450, 77
  coreas, 524
  enantato, 545
  vómito, 744-746
Pergolida, 259, 263
  parkinson, 518-520
Perhexilina
  citocromo P450, 77
Perindopril, 347, 627, 676
Periodo de latencia, 49
Permetrina, 1246
  embarazo, 1069
Peróxido de benzoilo, 1259
Peróxido de hidrógeno, 1215
Petidina, 436, 445. *v*. Opioides
  anciano, 125
  embarazo, 114
  fracción de extracción, 69
  hepatopatía, 143, 147
  interacciones, 169, 445
  lactancia, 119
  metabolismo, 69
  primer paso, 53
Picibanil, 405
Picosulfato sódico, 755
Picotamida, 336, 790, 793
Picrotoxina, 418
Pilocarpina, 220, 291
  aplicaciones, 227
Pimaverio, 741
Pimetixeno
Pimozida, 534, 541, 542, 543. *v*. Antipsicóticos
  coreas, 524
  distonías, 527
  Gilles de la Tourette, 527
Pindolol, 267-273, 692
Pioglitazona, 939
Pipecuronio, 280
Piperacilina, 1088
  actividad, 1095
Piperacilina, dosis, 1100
  función renal, 1071
  hemodiálisis, 137, 1072
Piperazina, 1243
  embarazo, 1069
Pipotiazina, 534
  palmitato, 545
Piracetam, 597
  mioclonus cortical, 528
Pirantel, 1244
  embarazo, 1069
Pirarrubicina, 1048
Pirazinamida, 1165
  diálisis, 1072
  embarazo, 1068
  hepatopatía, 147, 1073
  utilización, 1166-1168
Pirazoles, 372-373
Pirazoloquinolinas, 460
Pirenzepina, 221, 229, 233, 234
  úlcera, 767
Piretamida, 819-822
  insuficiencia cardíaca, 627
Piretrinas, 1246
  embarazo, 1069
Pirfinio, 233
Piribedilo, 259
Piridoglutetimida, 914
Piridostigmina, 223
  aplicaciones, 226
Piridoxina, 1002-1003
Pirimetamina, 1228, 1235
  embarazo, 1069
Piritiamina, 999
Piritinol, 599
Piritionato de cinc, 1218, 1267
Pirogalol, 274
Piroxicam, 356, 378
  COX, 357
  lactancia, 119
Pirrolpirimidinas, 601
Pirvinio, 1244
Pivampicilina, 1088
  absorción, 56
  excreción biliar, 66
Pivoxicam, 378
Pivmecilinam, 1085, 1088
Pizotifeno, 310, 312, 322
  migraña, 325
Pka, 51
Placa motriz, 277-278
  fármacos modificadores, 279
Plafibrida, 954
Plaquetas, 787, 790
Plasmagel, 833
Plasmina, 804-805
Plomo, 1012-1013
PMA, 587
Podofilotoxinas, 1038
  cáusticas, 1266
Poldina, 233
Polietilenglicol, 1253
Polimixinas, 1141-1142

Polimixinas, función renal, 1142
Politiazida
  insuficiencia cardíaca, 627
  hipertensión, 672-673
Poliformismo genético, 76, 126
Polvos, 1254
Porfimer sódico, 1053
Porfiria, 127, 160
Potencia, 13
Potencia anestésica, 479
Potenciación a largo plazo, 420
Potencial de reforzamiento, 568
Povidona yodada, 1216
Pradidoxima, 225
Pramicidinas, 1185
Pramipexol, 520
Pramiracetan, 597
Pramiverina, 741
Pravastatina, 950-953
Prazobind, 362
Prazosina, 242, 677-678, 698, 699
  acciones, 261-262
  anciano, 125
  embarazo, 114
  primer paso, 53
  unión a proteínas, 58
Praziquantel, 1244-1245
  embarazo, 1059
  hepatotatía, 1073
Prednicarbato, 904, 1264
Prednisolona, 903, 904, 905
  asma bronquial, 711
  colitis ulcerosa, 783-784
  lactancia, 118
Prednisona, 903, 904, 905
  asma bronquial, 711
  colitis ulcerosa, 783-784
  hepatopatía, 143
Prenalterol, 252
Preparados de liberación retardada, 53, 185
Presión intraocular. *v*. Glaucoma
Prilocaína, 259-300
Primaquina, 1229, 1233
  embarazo, 1059
Primer paso hepático, 52, 53
Primidona, 503
  embarazo, 112
  hemodiálisis, 137
  lactancia, 118
  mioclonus, 528
  temblor, 525
  utilización, 509-511
Prizidilol, 262
Probenecida, 967
Probucol, 955
Procaína, 296, 298, 300
Procainamida, 656, 659-660
  anciano, 125
  embarazo, 114
  fracción de extracción, 69
  hemodiálisis, 137
  hepatopatía, 143
  lactancia, 118
Procarbanzina, 1040, 1045
Procaterol, 709
Proceso terapéutico, 2-3
Prociclidina, 233
  parkinson, 522
Procinéticos, 735-740
Proclorperazina, 745
Prodinorfina, 412, 427
Productos intermedios reactivos, 163
Proencefalinas, 412, 426
Profadol, 436
Profilaxis con antiinfecciosos, 1074-1075
  cirugía, 1075-1077
Progesterona, 875-879
  derivados, 876
Proglumetazina, 375
Proglumida, 767
Prolactina, 845, 852-855
  reguladores secreción, 852-853
Proleucina, 1056
Prometazina, 310-312
  lactancia, 118
  vértigos, 747
Proopiomelanocortina, 412, 426-427
Propacetamol, 370-372
Propafenona, 660, 662-663
  citocromo P450, 77, 168
Propanidido, 484
Propantelina
  absorción y alimentos, 56
Propicilina, 1085, 1088
Propifenazona, 372, 741
N-Propilajmalina
  citocromo P450, 77
Propilenglicol, 1254
Propilhexedrina, 250
N-Propilnorapomorfina, 259, 520
Propiltiouracilo, 923-924
  embarazo, 115
  lactancia, 119
Propofol, 483
Propranolol, 267-273
  absorción y alimentos, 56
  agresión, 603
  angina, 691-692
  ansiedad, 466
  arritmias, 660
  citocromo P450, 168
  curso temporal efectos, 103
  embarazo, 114
  estructura, 267
  fracción de extracción, 69
  hepatopatía, 141
  lactancia, 118
  metabolismo, 69, 270
  migraña, 325
  primer paso, 53, 99
  temblor, 525
  tirotoxicosis, 926
  unión a proteínas, 57, 58
Prospecto del medicamento, 185
Prostaciclina, 327
  efectos, 331-335
Prostaglandinas
  efectos, 331-335
  fiebre, 358
  mucosa gástrica, 772
  síntesis, 328
  útero, 897
  utilización clínica, 335-336
Prostigmina, 223
Prosultiamina, 999
Protagniciminas, 412
Protamina, 799
Protectores mucosa gástrica, 770
Protectores solares, 1261
Proteín-cinasas
  Ca/M, 38, 41
  cascada decinasas, 39
  MAP, 39, 41
  MEK, 39
  PKA, 33,41
  PKC, 36, 41
Proteín-fosfatasa, 39
Proteína reguladora de transporte en la fibrosis quística, 29
Proteínas transportadoras, 27
  colina, 213
  dopamina, 28
  multitransporte de fármacos, 29
Proteínas G, 30-38
  familias, 32
  receptores acoplados, 33
  sistemas efectores, 33
  subunidades, 31-33
Proteínas que unen penicilinas (PBP), 1091
Proteus indol-positivo
  antibióticos de elección, 1079
Proteus mirabilis
  antibióticos de elección, 1079
Protionamida, 1170
Protoquilol, 251
Protóxido de nitrógeno, 484, 485
Protriptilina, 552-559
Providencia stuartii
  antibióticos de elección, 1079
Proxifilina, 714
Pseudomonas aeruginosa, Ps. cepacia, Ps. maltophilia, Ps. pseudomallei
  antibióticos de elección. 1080
  profilaxis en cirugía, 1078
Psicoestimulantes, 582-586
Psicosis tóxica, 546
Psilocibina, 587
Psilocina, 587
Psoralenos, 1269, 1270
Psoriasis, 1261
Psyllium, 754
PUVAterapia, 1270

Q

Queratolíticos, 1260
Queratosis, 1267

Quetiapina, 534, 545
Quimiocinas, 351
  subfamilias, 351
Quimotripsina, 777
Quinacrina, 1226, 1269
  volumen de distribución, 63
  embarazo, 1069
Quinagolida, 853
Quinalapril, 347, 629, 676
Quinestrol, 870
Quinetazona, 673, 819, 822-824
Quinidina, 655, 656, 657-659
  anciano, 125
  citocromo P450, 168
  embarazo, 114
  fracción de extracción, 69
  hemodiálisis, 137
  hepatopatía, 141
  interacciones, 169, 659
  lactancia, 118
  metabolismo, 59
  unión a proteínas, 57, 58
Quinina, 1235-1236
  embarazo, 111, 1069
  hemodiálisis, 137
Quinolonas, 1145-1151
  actividad, 1146
  aplicaciones, 1149-1151
  clasificación, 1145-1146
  farmacocinética, 1147-1148
  interacciones, 1149
  resistencia, 1147
Quinoxalina, 601

R

Racloprida, 259, 534, 545
Raloxifeno, 874
Ramipril, 347, 629, 631, 676
Ranitidina, 313, 760-763
  volumen de distribución, 63
  fracción de extracción, 69
  embarazo, 114
  lactancia, 118
  hemodiálisis, 137
  úlcera gastroduenal, 760-763
Rapamicina. *v*. Sirólimo
Ras, 39
Raubasina, 598
Rauwolscina, 262, 265
Reacción adversa, 155-164, 177. *v*. Farmacoepidemiología
  frecuencia y gravedad, 192
  mecanismos, 156-161
  relación con la virasis, 160-161
Reacción alérgica, 155 *v*. Alergia
Reacción idiosincrásica, 155
Receptor farmacológico, 7. *v*. Ligandos individuales
  acciones moleculares, 17-45
  afinidad, 8-10
  alteraciones patológicas, 12
Receptor farmacológico, asociados a cinasas, 17
  asociados a proteínas G, 17, 30-38
  canales iónicos, 17
  con actividad enzimática, 17, 38-41
  cuantificación, 8
  curvas de competición, 9
  desensibilización, 11, 43
  efecto, 12
  eficacia, 10, 16
  estado de actividad, 16
  hipersensibilidad, 11
  inhibición enzimática, 44-45
  interacción con el fármaco, 8-10
  intracelulares, 17, 42-44
  isomerización, 16
  moléculas de transporte, 17, 18-30
  ocupación y respuestas, 12
  potencia, 13
  regulación, 11, 43-44
  reserva, 13
  subtipos, 10, 11
Receptor β-adrenérgico, estructura, 241
Receptor asociado a proteína G, estructura, 31
Receptor GABA asociado a canal, estructura, 25
Receptor glicinérgico, estructura, 25
Receptor glutamatérgico, estructura, 26
Receptor 5-HT_2, estructura, 318
Receptor muscarínico, estructura, 218
Receptor nicotínico, estructura, 24, 217
Receptor opioide, estructura, 438
Reducción de fármacos, 78
Reflujo gastroesofágico, 773
Regulación de receptores, 33-41
Rehidratación oral, 750, 842
Remacemida, 508
Remifentamilo, 436, 447
Remikirén, 346, 677
Remoxiprida, 545
  citocromo P450, 77, 186
Renina, 343-344
  β-bloqueantes, 268
  inhibidores actividad 346, 676-677
  inhibidores liberación, 346
  sistema renina angiotensina, 345
Reproterol, 251
Reserpina, 236, 274, 323, 698, 699,
  coreas, 523, 524
  balismo, 525
Resinas cambio iónico, 753, 949
Resistencia
  antineoplásicos, 1023-1025, *v*. P170
  bacteriana, 1064-1066
  virus, 1203
  M. tuberculosis, 1160-1161
Respuesta inmunitaria, 389-391
Reteplasa, 806
Rianodina, 37
  receptor, 287
Ribavirina, 1194-1195
  embarazo, 1069
Riboflavina, 1000-1001
Ribozimas, 1275
Rickettsia
  antibióticos de elección, 1080
Ridogrel, 336, 790, 793
Riesgo, 172, 192
  expresión, 193
Rifabutina, 1164
Rifampicina, 1159, 1163-1164, 1227
  absorción y alimentos, 56
  citocromo P450, 168
  embarazo, 1068
  excreción biliar, 66
  función renal, 1071
  hepatopatía, 143, 147, 1073
  interacciones, 170
  resistencia, 1161
  utilización, 1166-1168, 1268
Rilmenidina, 251, 680
Rimantadina, 1195
Rimiterol, 247, 251, 252, 709
Rinitis, 313
Rioprostil, 772
Risedronato, 978
Risperidona, 321, 534, 536, 541, 543
  citocromo P450, 168
  neuroléptico, 544-545, 603
Ritodrina, 247, 251, 252
  relajante uterino, 898
Ritonavir, 1208
  resistencias, 1203
Ro 153505, 460
Ro 154513, 460
Ro 190528, 460
Ro 198022, 460
Rocuronio, 280-285, 287-289
Rokitamicina, 1126
Ropirinol, 520
Ropivacaína, 295-300
Roxatidina, 760
Roxitromicina, 1123-1129
  actividad, 1125
  cinética, 1126
  dosis, 1129
RU 32514, 460
RU 33094, 460
RU 33697, 460
RU 34000, 460
RU 39419, 460
RU 40410, 460
RU 42382, 460
RU 43028, 460
Ruibarbo, 755

S

S2242, 1197
S-adenosilmetionina, 80, 237
Sacarina, 942
Salbutamol, 247, 251, 252, 709
  relajante uterino, 898
Salicilamida, 364

Salicilatos, 364-370. *v*. AINE
acciones, 365
aplicaciones, 369-370
COX, 357
farmacocinética, 365-367
interacciones, 368
toxicidad, 367-368
Salmeterol, 251, 252, 709
Salmonelosis
antibióticos de elección, 1079
Salmonella typhi
antibióticos de elección, 1079
Salsalato, 364, 369
Saperconazol, 1173
Saquinavir, 1207-1208
embarazo, 1069
resistencias, 1203
Sargramostim, 352, 988-989
SCH-23390, 257, 259
SCH-39166, 259
Seborrea, 1267
Secreción digestiva
biliar, 777
gástrica, 757-759
intestinal, 749
pancreática, 776
Selectinas, 359
Selegilina, 239, 559
enfermedad de Parkinson, 520-521
Selfotel, 601
Semustina, 1040, 1043-1044
Sen, 755
Serín/treonín-cinasas, 39, 44
Serotonérgicos, sistemas
agonistas, 320, 324
ansiedad, 454
antagonistas, 321-323
circulación cerebral, 432
conductas anormales, 603
depresión endógena, 550
migraña, 323-325
periféricos, 315
receptores, 317-319
sistema entérico, 735
vías en el SNC, 319, 415-416
vómito, 744
Serotonina. *v*. 5-Hidroxitriptamina
Serratia
antibióticos de elección, 1079
Sertindol, 541, 545
Sertralina, 553, 603
Seudoefedrina, 253, 709
embarazo, 114
Sevoflurano, 484-487
Sexual, contacto
profilaxis, 1074
Shigella
antibióticos de elección, 1079
Shock, 254, 255
Silicato de aluminio y magnesio, 1253
Simeticona, 770
embarazo, 114
Simvastatina, 950-953
Sinapsis, transmisión
liberación, 208-210, 213-215
Síndrome de abstinencia,569
etanol, 577-578
hinópticos, 474-475, 578
nicotina, 590
opioides, 572-574
Síndrome de Lyell, 363
Síndrome de Zollinger-Ellison, 773
Sinvastatina
citocromo P450, 168
Sirólimo, 392, 397
Sisomicina, 1107, 1112
hemodiálisis, 137
Sistema nervioso
acciones farmacológicas, 210
autónomo, 205-211
central, 409-432
entérico, 205, 733-735
funciones, 206-207
Sistema parasimpático, 205
Sistema simpático, 205
transmisión adrenérgica, 235-240
SKF-38393, 257
SKF- 102628, 259
SNAP, 339
SNOG, 339
SNX 111, 646
Solución de Lugol, 925, 1216
de yodo, 1216
Somatocrinina, 412
Somatomedinas, 857-858
Somatostatina, 412, 845, 861-863
análogos, 862
circulación cerebral, 432
entérico, 735
Somatulina, 740
Sondas antisentido, 1275
Sorbinilo, 941
Sorbitol, 754
Sorivudina, 1196
Sotalol, 267-273, 66
absorción y alimentos, 56
embarazo, 112
hemodiálisis, 137
lactancia, 118
Sparfloxacino, 1146-1151
Spirapril, 347. *v*. Espirapril
Staphylococcus aureus
antibióticos de elección, 1078
profilaxis en cirugía, 1076
Staphylococcus epidermidis
antibióticos de elección, 1078
profilaxis en cirugía, 1076
Stavudina
embarazo, 1069
Streptococcus pneumoniae
antibióticos de elección, 1078
Streptococcus pyogenes
antibióticos de elección, 1078
profilaxis en cirugía, 1076
Streptococcus viridans
antibióticos de elección, 1078
Subcarbonato de bismuto, 771
Subnitrato de bismuto, 771
Subsalicilato de bismuto, 750, 752, 771
Subtipos de receptores, 10-11
Succímero, 1014-1015
plomo, 1013
Succinilcolina. *v*. Suxametonio
hepatopatía, 147
Succinilsulfatiazol, 1151
Sucralfato, 771, 774
embarazo, 114
lactancia, 118
Sueño, 469
Sufentanilo, 436, 447
anestesia, 480
Sulbactam, 1086, 1088
Sulbutiamina, 999
Sulconazol, 1183
Sulfacetamida, 1151
Sulfadiazina, 1151, 1153, 1228. *v*. Cotrimazina
absorción y alimentos, 56
argéntica, 1151, 1218
Sulfadimetoxina, 1151
Sulfadoxina, 1151
Sulfaguamidina, 1151
Sulfaleno, 1151
Sulfamerazina, 1151
Sulfametazina, 1151, 1153
Sulfametizol, 1151, 1153
Sulfametoxazol, 1151-1154. *v*. Cotrimoxazol
embarazo, 1068
función renal, 1070
hemodiálisis, 137
micobacterias, 1168
Sulfametoxidiazina, 1153
Sulfametoxipiridazina, 1151, 1153
Sulfamidas, 1151-1154, 1228
embarazo, 111, 1068
Sulfamilón, 1151
Sulfamixol, 1154. *v*. Cotrifanol
Sulparidina, 1153
Sulfasalazina, 364, 779-783
artritis reumatoidea, 385
embarazo, 114
enfermedad inflamatoria intestinal, 779
lactancia, 119
Sulfatiazol, 1153
Sulfato de cinc, 1218
Sulfato ferroso, 983
lactancia, 119
Sulfato magnésico
embarazo, 111
Sulfisoxazol, 1151, 1153
absorción y alimentos, 56
hemodiálisis, 137
lactancia, 117
unión a proteínas, 58
Sulfinpirazona
antiplaquetaria, 790, 792
uricosúrico, 967

Sulfonilureas, 935-938
absorción y alimentos, 56
embarazo, 111
interacciones, 937
lactancia, 119
Sulfoxona, 1170
Sulfuro de cadmio, 1267
Sulindaco, 375, 376
lactancia, 119
Sulodéxido, 804
Sulotrobán, 336
Sulpirida, 259, 534, 536, 541, 543, 545
Sulprostona, 897
Sumatriptán, 318, 320-321
migraña, 324
Surfactante pulmonar, 727-728
Suramina, 1229
antineoplásico, 1053
embarazo, 1069
Survanta, 727
Sustancia P, 412, 424
circulación cerebral, 432
SN entérico, 735
Suxametonio, 280, 285-287
hipertermia, 487
utilización, 287-289

T

Tabaco. *v.* Nicotina
aclaramiento de fármacos, 128
dependencia, 588-590
lactancia, 117
Tacrina, 223, 595-596
citocromo P450, 168
Tacrólimo, 392, 396-397
Talampicina, 1088
Talco, 1253
Talidomida, 1170
teratogenia, 108
Tamoxifeno, 856, 871, 874, 875
unión a proteínas, 57
Tamsulosina, 263
aplicaciones, 265
TAP, 804
Tapón hemostático, 787
Taprosteno, 793
Taquicininas, 424-425
Taquifilaxia, 11
Tarjeta amarilla, 197, 198
Taxanos, 1035-1036
Taxol, 1035
Tazaroteno, 991
Tazobactam, 1086, 1088
Tebaína, 435
Teicoplanina, 1116, 1119-1120
actividad, 1117
dosis, 1120
función renal, 1070, 1072
Telenzepina, 221, 233
úlcera, 767
Telmisartán, 673
Temafloxacino, 1146
Temazepam, 455-462
hipnótico, 471-475
Temblor, 525
β-bloqueantes, 269, 273
Temocilina, 1086, 1088
actividad, 1095
Temozolamida, 1046
Tenelidina, 310
Tenipósido, 1038
Tenoxicam, 378
Teobromina, 713
Teofilina, 713-717
absorción y alimentos, 56
anciano, 125
citocromo P450, 168
embarazo, 112
fibrosis quística, 727
fracción de extracción, 69
hemodiálisis, 137
hepatopatía, 143, 147
lactancia, 117, 118
metabolismo, 69
unión a proteínas, 57
volumen de distribución, 63
Teofilinato de colina, 717
Teprótido, 346
Terapéutica, 2. *v*. Farmacología clínica
Terapia génica, 1273-1290
dificultades actuales, 1290
enfermedades con protocolos aprobados, 1285
logros obtenidos, 1290
perspectivas, 1290
Teratogenia, 107-110, 162
fármacos teratógenos, 107
mecanismos, 109
valoración de riesgo, 112-113
vigilancia, 113
Terazosina, 262, 263, 677-678
Terbinafina, 1184
Terbutalina, 247, 251, 252, 709
excreción biliar, 66
relajación uterina, 898
Terconazol, 1173
Terfenadina, 310-312
citocromo P450, 168
Tergurida, 853
Terodilina, 233
Testolactona, 875, 880
Testosterona, 879-883
citocromo P450, 76
excreción biliar, 66
primer paso, 53
transdérmica, 1271
Tetrabenazina, 274
balismo, 525
coreas, 523, 524
Tetracaína, 296, 299
Tetraciclina, 1134, 1225, 1226
absorción, 56
fracción de extracción, 69
Tetraciclinas, 1131-1135
actividad, 1131-1132
anciano, 125
aplicaciones, 1134-1135, 1268
diarrea bacteriana, 753
dosis, 1134
embarazo, 111, 1068
función renal, 1071, 1132
H. pylori, 776
lactancia, 117
teratogenia, 108
Tetracosáctido, 864
Tetraetilamonio, 291
Δ^9-Tetrahidrocannabinol, 580
Tetrahidrozolina, 250
Tetrametilamonio, 290
Tetranitrato de pentaeritritol, 687-691
Tetrodoxina, 279
Tiabenzadol, 1239, 1240
embarazo, 1069
Tiagabina, 408
Tiamazol, 923-924
Tiamina, 999-1000
Tianeptina, 552
Tianfenicol, 1136
Tiaprida, 534, 545
Tiazidas
embarazo, 111
lactancia, 118
Tiazohalostatina, 601
Tiazolidinedionas, 939
Tibolona, 871, 876, 878
Ticarcilina, 1088
actividad, 1095
dosis, 1100
función renal, 1070, 1072
hemodiálisis, 137
Ticlopidina, 790, 791-792
aplicaciones, 809-813
Tietilperazina, 744-746
vértigo, 747, 748
Tilidina, 426, 445
Tiludronato, 978
Timolol, 267-273
angina, 692
citocromo P450, 168
migraña, 325
Tinidazol, 1226
H. pylori, 776
Tintura
de opio, 752
de yodo, 1216
Tiñas, 1173, 1176
Tioconazol, 1183
6-Tioguanina, 1032-1033
Tiomerosal, 1217
Tiopental
anciano, 125
anestesia, 479, 481-482
hepatopatía, 141, 147
metabolismo, 69
Tiopropazato, 524
Tioridazina, 534, 541, 542, 543, 603
citocromo P450, 77, 168

Tiotepa, 1040, 1044
Tiotixeno, 534
Tioxacino, 1146
Tioxantenos, 542. *v*. Antipsicóticos
Tiramina, 238, 274, 275
Tirilazad mesilato, 601
Tirofibán, 793
Tirosín-cinasa, 18
  receptores asociados, 39, 40, 41
Tirosina hidroxilasa, 235
  inhibición, 273
Tirotropina, 845, 863
Tiroxina, 917-923
  lactancia, 119
Tixocortol pivalato, 784
Tizamidina, 530
TNF. *v*. Factores de necrosis tumoral
  fiebre, 358
  inmunidad, 390, 391, 404
Tobramicina, 1107-1116
  actividad, 1111
  dosis, 1114
  función renal, 1070, 1112
  hemodiálisis, 137
Tocoferol, 995
Tolazamida, 935-938
Tolazolina, 262, 263
Tolbutamida, 935-938
  citocromo p450, 76, 168
  hepatopatía, 141, 143
  metabolismo, 69
  unión a proteínas, 57, 58
Tolbutamida, 935-938
  citocromo P450, 76, 168
  hepatopatía, 141, 143
  metabolismo, 69
  unión a proteínas, 57, 58
Tolcapona, 239, 274, 521
Tolerancia, 11, 569
  opiáceos, 442
Tolmetina, 375, 376
Tolnaftato, 1185
Toloxatona, 559
Tolrestat, 941
Tomoxetina, 77
Tomudex, 1029
Topiramato, 508
Topatecán, 1037
Torasemida 819-822
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Tosilcloramida sódica, 1216
Tosofluxacino, 1146
Toxicidad, 162-163
  riesgo en el niño, 122
  valoración, 192
Toxicología, 2
  definición, 2
Toxiferina I, 282
Toxina colérica, 32
Toxina pertussis, 32
Toxina tetánica, 279
Toxinas botulínicas, 215, 279, 280, 291
  distonías, 526
  espasticidad, 531
Toxoplasmosis, 1228
Tramadol, 436, 447
Tramazolina, 250
Trandolapril, 629, 631
Tranilcipromina, 274, 559-561
Transdérmicos, sistemas, 1270-1271
Transferencia génica, 1281
  dirigida, 1281-1283
  estudios de marcaje, 1283
  estudios terapéuticos, 1284-1289
  modulada, 1283
Transportadores, 19, 27-28
Transporte. *v*. Secreción digestiva
  mecanismos generales, 50-52
  moléculas de transporte, 18-30
  transporte activo, 28-30, 51
  túbulo renal, 815-818
Transporte activo, 28-30
Trazodona, 553-559
  absorción y alimentos, 56
  agresión, 603
Trematodos, 1245
Treponema pallidum
  antibióticos de elección, 1080
Tretinoína, 991 993-995, 1259
  embarazo, 115
  cáncer, 1053
TRH, 412
Triamcinolona, 711, 903, 904, 905
  uso tópico, 1264
Triamtereno, 819, 825-826
  hipertensión, 672-673
  insuficiencia cardíaca, 627, 629, 634-635
Triazolam, 455-464
  citocromo P450, 168
  hipnótico, 471-475
Tributilina, 213
Triclabendazol, 1239
Triclormetiazida, 673
Tricloroetileno, 475
Triclosán, 1217
Tricomoniasis, 1228
Trientina, 1015
  cobre, 1010
Trietilcolina, 279
Trifluopromazina, 534
  vómito, 744-746
Trifluperidol
  citocromo P450, 77
Triflusal, 790, 792
Trifluridina, 1194
Trihexifemidilo, 233
  anciano, 125
  distonía, 526
  Parkinson, 522
Trilostano, 914
Trimazosina, 262, 263, 627
Trimebutina, 740, 741
Trimeprazina, 310, 312
Trimetadiona
Trimetadiona, teratogenia, 108
Trimetafán, 290
Trimetoprima, 1153, 1154. *v*. Cotrimoxazol
  embarazo, 1068
  función renal, 1070, 1153
  hemodiálisis, 137, 1072
Trimetoquinol, 251
Trimetrexato, 1029
Trimidox, 1209
Trimipramina, 552-559, 767
Trimoprostil, 772
Trinitrato de glicerilo. *v*. Nitroglicerina
Trioxilinas, 330
Tripanosomiasis, 1228
Tripelenamina, 310
Tripolidina, 310, 311
Tripsina, 724
Triptorelina, 849-852
Trisalicilato de colina y magnesio, 364, 369
Trisilicato de magnesio, 768
Triyodotironina, 917-923
Trk. *v*.Tirosín-cinasa
Troglitazona, 439
Trombina, 793
  antitrombinas, 803-804
  control, 794
Tromboembolismo cerebral, 811
Tromboxanos, 327
  agregación plaquetaria, 360
  antagonistas e inhibidores, 336
  efectos, 331-335
Tropicamida, 233
Tropisetrón, 322, 744-747
Tropolona, 239
Tuberculosis. *v*. Micobacterias
  profilaxis, 1074
Tubo neural, trastornos, 987
Tubocurarina, 280-285, 287-289
  hepatopatía, 147
Tulobuterol, 252

U

U 50488, 437
U 78518F, 601
U 101033E, 601
Uabaína, 612
UH-232, 257
Úlcera gastroduenal, 757-759, 773
  AINE, 361, 757
  fármacos, 759-776
Unión a proteínas plasmáticas, 57-58, 62
  enfermedad hepática, 142
  modificaciones en uremia, 131
  sitios de fijación, 57
Unitransportador, 19
Urapidil, 262, 265
Urea, 826, 1260
Ureaplasma urealyticum
  antibióticos de elección, 1080
Ureidopenicilinas, 1085, 1088

Uremia *v*. Insuficiencia renal
  unión a proteínas, 131
Urocinasa, 805-807
  aplicaciones, 809-813
Urocortina, 958
Urocinasa, 806-808
Útero, motilidad, 895-900
Utilización de medicamentos, 190, 195

V

VTP, 727
Valaciclovir, 1190-1191
  hemodiálisis, 1072
Valetamato, 233
Valproato, 497-499
  absorción de alimentos, 56
  agresión, 604
  aplicaciones, 499, 509-511
  embarazo, 114
  lactancia, 118
  manía, 562
  mioclonías, 528
  unión a proteínas, 57, 58
Valsartán, 627, 676
Vancomicina, 1116-1119
  actividad, 1117, 1268
  diarrea bacteriana, 753
  dosis, 1119
  embarazo, 1068
  función hepática, 1073
  función renal, 1070, 1072
  resistencia, 1116
Vapiprost, 790, 793
Vapreótida, 740
Varicela-zoster
  antibióticos de elección, 1081, 1191
Varices esofágicas, 894
Vasodilatadores, 680-681
  hipertensión arterial, 680-681
  insuficiencia cardíaca, 627-633
  insuficiencia coronaria, 486
  insuficiencia vascular, 598, 697
Vasopresina, 891, 892-894
  receptores, 892
  SNC, 412, 428, 892
Vectores génicos, 1274
  adenovíricos, 1279, 1282
  adenovirus asociado, 1279
  ADN purificado, 1280
  liposomas, 1281, 1282
  retrovíricos, 1277, 1281
  virus herpes, 1279
Vehículos dérmicos, 1252
Vejiga hipotónica, 226
Velnacrina, 596
Venlafaxina, 553-559
Verapamilo, 637-646
  angina, 693-694
  arritmias, 666-667, 668
  citocromo p450, 168
  embarazo, 114
Verapamilo, fracción de extracción, 69
  hepatopatía, 141
  primer paso, 53, 99
  unión a proteínas, 57
  volumen de distribución, 63
Veratrum, 743
Vértigo, 743, 747
Vesamicol, 213, 214, 279
Vesículas sinápticas, 208, 213-214, 237
Vías de administración, 53-54
  dérmica, 54
  epidural, 54
  inhalatoria, 54
  intraarterial, 53
  intramuscular, 53
  intraperitoneal, 54
  intratecal, 54
  intraventricular, 54
  nasal, 54
  oral, 53
  subcutánea, 54
  sublingual, 53
  transcutánea, 1270-1271
  vaginal, 54
  vesical, 54
Vibrio cholerae, V. parahaemolyticus, V. vulnificus
  antibióticos de elección, 1080
Vidarabina, 1193
  embarazo, 1069
  hemodiálisis, 137
  indicaciones, 1191
Vigabatrina, 506
Viloxazina, 553-559
Vinblastina, 1034-1035
Vinburnina, 598
Vinca, alcaloides de, 1034-1035
Vincamina, 598
Vincristina, 1034-1035
  excreción biliar, 66
Vindesina, 1034-1035
Virus. *v*. Antivíricos
Virus de la hepatitis, 1191, 1199
Virus respiratorios sincitial
  antibióticos de elección, 1081, 11991
Vitamina A, 991-995
  lactancia, 119
Vitamina B_6. *v*. Piridoxina
Vitamina B_{12}, 983-988
  embarazo, 115
  lactancia, 119
Vitamina C. *v*. Ácido ascórbico
Vitamina D, 969, 972-976
  hepatopatía, 117, 119
  lactancia, 147
  metabolitos, 972-973
Vitamina E, 995-996
Vitamina K, 996-997
  coagulación, 799-800, 803
Volumen de distribución, 62-63
  aparente, 62
Vómito, 742-744
Voriconazol, 1173, 1183

W

WAT 100635, 318
Warfarina, 799-803
  anciano, 125
  aplicaciones, 809-813
  citocromo P450, 76
  fracción de extracción, 69
  hepatopatía, 141
  lactancia, 118
  metabolismo, 69
  teratogenia, 108
  unión a proteínas, 57, 58
  volumen de distribución, 63
WIN 64338, 349

X

Xanomelina, 220
Xilamina, 274
Xilitol, 941
Xilometazolina, 250
Xipamida, 627, 673, 819, 822-824

Y

Y 23684, 460
Yatrogenia, 2
  cardiovascular, 148-149
  digestiva, 151
  endocrinológica, 152
  hepática, 144-146
  reacciones adversas, 155-164
  renal, 133-135
  respiratoria, 149
Yersinia enterocolitica
  antibióticos de elección, 1079
Yersinia pestis
  antibióticos de elección, 1080
Yodo
  embarazo, 111, 115
  lactancia, 117, 119
  radioactivo, 925
  solución, 1216
  tintura, 1216
5-Yododesoxiuridina, 1029
Yodopovidona, 1228
Yodoquinol, 122-1224, 1225, 1226
  embarazo, 1069
Yoduro
  lactancia, 118
  potásico, 725, 925, 1184
  sódico, 725, 925
Yohimbina, 242, 262, 265

Z

Zacoprida, 318, 322, 323
Zafirlukast, 719

Zalcitabina, 1204-1205
  embarazo, 1069
  resistencias, 1203
Zankirén, 677
Zidovudina, 1200-1203
  embarazo, 1059
  función renal, 1071, 1072
Zidovudina, resistencias, 1203
ZK 91296, 460
ZK 93426, 460
Zofenopril, 629, 632, 675-676
Zolmitriptán, 320
Zolpidem, 471-475
Zona gatillo quimiorreceptora, 743
Zomisamida, 509
Zopiclona, 471-475
Zopolrestat, 941
Zorrubicina, 1048
Zotepina, 541
Zuclopentixol, 534, 542, 543
  decanoato, 545